

Revista de

Medicina e Investigación



Universidad Autónoma del Estado de México

Editorial

Palabras de la editora
A.C. Hinojosa Juárez

Artículos originales

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en pancreatitis biliar aguda. ¿Herramienta diagnóstica o terapéutica? Revisión sistemática de la literatura 2008-2013

H.M. Tlatoa-Ramírez, et al

Tratamiento de la esquizofrenia en el primer episodio psicótico. Revisión de la literatura

J. Bermeo-Méndez, et al

El género, un factor determinante en el riesgo de somnolencia

H.M. Tlatoa-Ramírez, et al

Dosimetry of large electron beam fields and treatment protocol for mycosis fungoides using the total skin irradiation technique

M.A. Pagnan-González, et al

Evaluación de arginina sérica en pacientes con lupus eritematoso sistémico

E. Ruiz-Bedolla, et al

Satisfacción en los cuidadores primarios de los pacientes con parálisis cerebral posterior al tratamiento con VitalStim®

J. Mejía, et al

Instructivos para tratamientos con yodo-131. Resultado de un sondeo a pacientes

A. Ruiz-Juvera, et al

Análisis de costos del control prenatal y atención obstétrica en mujeres embarazadas con peso normal y obesidad

A.M. Santamaría Benhumea, et al

**ELSEVIER**

www.elsevier.es



www.elsevier.es/rmi

www.uaemex.mx/RevMedInvUAEMex/



Revista de
*Medicina e
Investigación*



Comité editorial

Revista de Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma
del Estado de México

Directora

Dra. en C. Lilia Patricia Bustamante Montes

Editora

Dra. en C. Araceli Consuelo Hinojosa Juárez

Comité editorial externo

Dr. Jesús Kumate Rodríguez (El Colegio Nacional)

Dr. Ruy Pérez Tamayo (El Colegio Nacional)

Dr. Ranulfo Romo Trujillo (El Colegio Nacional)

MHD Ph. D. Vanderlei Salvador Bagnato (Universidad de Sao Paulo)

MD Ph.D. Roberto Trujillo (Johns Hopkins University MCC)

MD Ph.D. Joana Rosario (Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades e Infecciones EEUU)

Dr. Stefan Marian Waliszewski Kubiak (Universidad Veracruzana)

Dr. Gabriel O'Shea Cuevas (Comisión Nacional de Protección Social en Salud)

Dra. Ana Cecilia Rodríguez de Romo (Departamento De Historia De La Medicina De La Facultad De Medicina De La UNAM)

Dr. Gilberto Bernal Sánchez (Universidad Anáhuac)

Dr. Romeo Sergio Rodríguez Suárez (IMSS)

Dr. Javier Mancilla Ramírez (Instituto Nacional de Perinatología)

Dra. Beatriz Sidonio Aguayo (Instituto Nacional De Rehabilitación)

Dr. Juan Francisco Márquez Vázquez (Instituto Nacional De Rehabilitación)

Dr. Jorge Caraveo Anduaga (Instituto Nacional de Psiquiatría)

Dr. Ángel Romero Cárdenas (Instituto Nacional De Cardiología Dr. Ignacio Chávez)

Dra. Maité Vallejo Allende (Instituto Nacional De Cardiología Dr. Ignacio Chávez)

Dr. Ángel Betanzos Reyes (Instituto Nacional De Salud Pública)

Dr. Hugo Mendieta Zerón (Centro de Investigación en Ciencias Médicas)

Dr. Armando Muñoz Valencia (Centro Médico de Toluca)

Dr. Horacio Reyes Vázquez (Comisión de Lactancia Materna UNAM)

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo (Academia Mexicana De Cirugía)

Dr. Juan Manuel Alanís Tavira (Academia Mexiquense de Medicina)

Dr. Juan Márquez Jiménez (Academia Mexiquense de Medicina)

Dr. Guillermo Alberto Gutiérrez Calleros (Neonatólogo en Phoenix, Arizona)

Comité editorial interno

Dr. en C.S. Miguel Ángel Karam Calderón

L.B. María Guadalupe Ibarra Olvera

Esp. C.G. Mario Alfredo Jaramillo García

M. en C.S. Luis Guillermo de Hoyos Martínez

Esp. en M.I. Alfredo Cabral Casas

Esp. en M.F. Jorge Francisco Osorio Ocampo

Esp. en C. Manuel Enrique Muñoz Rogel

Esp. en Psiqu. Jesús Bermeo Méndez

Dr. en C.E.A. Joel Alberto Vargas Hernández



ELSEVIER

Editado por:

Masson Doyma México, S.A.

Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,

Col. Actipan, C.P. 03230,

Del. Benito Juárez, México D.F.

Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

La Revista de Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México es el órgano oficial de la facultad de Medicina de la UAEMex, publica en forma semestral trabajos de investigación clínica y básica de medicina y carreras afines en inglés y español. Toda correspondencia deberá ser enviada a correo: revista_fmex@uaemex.mx o a Jesús Carranza esquina Paseo Tollocan, Colonia Moderna de la Cruz, Toluca, estado de México, México CP 50180, Tel. (722) 2702899 ext. 107, 126.

Reserva de derechos al uso exclusivo número 04-2012-062510505400-203, ISSN: 2214-3106. El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de los autores. Todos los derechos reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de los Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista electrónica puede ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico ni traducida a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.



Contenido

Editorial

Palabras de la editora <i>A.C. Hinojosa Juárez</i>	1
---	---

Artículos originales

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en pancreatitis biliar aguda. ¿Herramienta diagnóstica o terapéutica? Revisión sistemática de la literatura 2008-2013 <i>H.M. Tlatoa-Ramírez, H.L. Ocaña-Servín, M.A. Fierro-González, M.A. Mondragón-Chimal y J. Bermeo-Méndez</i>	3
Tratamiento de la esquizofrenia en el primer episodio psicótico. Revisión de la literatura <i>J. Bermeo-Méndez, H. Ocaña-Servín, N.M. Vázquez-Alvarez y H.M. Tlatoa-Ramírez</i>	11
El género, un factor determinante en el riesgo de somnolencia <i>H.M. Tlatoa-Ramírez, H.L. Ocaña-Servín, M.L. Márquez-López, J. Bermeo-Méndez y A.F. Gallo-Avalos</i>	17
Dosimetry of large electron beam fields and treatment protocol for mycosis fungoides using the total skin irradiation technique <i>M.A. Pagnan-González, J.O. Hernández-Oviedo y E. Mitsoura</i>	22
Evaluación de arginina sérica en pacientes con lupus eritematoso sistémico <i>E. Ruiz-Bedolla, B. Lopez-Martinez y L. Embriz-Mendoza</i>	30
Satisfacción en los cuidadores primarios de los pacientes con parálisis cerebral posterior al tratamiento con VitalStim® <i>J. Mejía y P. Baez</i>	35
Instructivos para tratamientos con yodo-131. Resultado de un sondeo a pacientes <i>A. Ruiz-Juvera, A. Flores-Rebollar y J. Sepúlveda-Méndez</i>	43
Análisis de costos del control prenatal y atención obstétrica en mujeres embarazadas con peso normal y obesidad <i>A.M. Santamaría Benhumea, J.C. Díaz Montiel, P.A. Sil Jaimes, J.E. Herrera Villalobos, M.Á. López Esquivel, N.H. Santamaría Benhumea, J.A. Gutiérrez Ramírez, E. Hernández Garduño y A. del Arco Ortiz</i>	48



Contenido

Artículos de revisión

- Una visión de la medicina respiratoria en el Viejo Mundo 54
H.M. Tlatoa-Ramírez, H.L. Ocaña-Servín y J. Bermeo-Mendez
- El fluido magnético de Mesmer 57
H.L. Ocaña Servín, H.M. Tlatoa Ramírez y J. Bermeo Méndez
- La importancia de la piel en la diabetes mellitus 61
A.G. Fuentes-Nava y M.A. Mondragón-Chimal
- Sustitutos de piel poliméricos para el tratamiento de úlcera en pie diabético 74
M. Flores-Reyes, M.S. Camarillo-Romero, J. Flores-Estrada y M.V. Flores-Merino
- Moral, ética y bioética. Un punto de vista práctico 79
A.E. Hardy-Pérez y J.E. Roveló-Lima
- Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares 85
C. Layton-Tovar

Espacio académico estudiantil

- Descubrimiento de una clase de lípidos endógenos mamíferos con efectos anti-diabéticos y anti-inflamatorios 92
C.M. Ortiz-Vilchis
- Síndrome de Leigh; la vida en una cadena 96
J. Camacho-Camacho
- Mucosa gástrica: mecanismos protectores y efectos dañinos del ácido acetilsalicílico. Enfoques fisiológico y bioquímico 100
L. Díaz-Casasola

Efemérides

- Algunos recuerdos del futuro 104
A. Muñoz Valencia



Contents

Editorial

- Letters to the editor 1
A.C. Hinojosa Juárez

Original articles

- Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute biliary pancreatitis. Diagnostic or therapeutic tool? Systematic review of the literature 2008-2013 3
H.M. Tlatoa-Ramírez, H.L. Ocaña-Servín, M.A. Fierro-González, M.A. Mondragón-Chimal and J. Bermeo-Méndez
- Schizophrenia treatment during the first psychotic episode. A systematic review of the medical literature 11
J. Bermeo-Méndez, H. Ocaña-Servín, N.M. Vázquez-Alvarez and H.M. Tlatoa-Ramírez
- Gender. A significant factor in the risk of drowsiness 17
H.M. Tlatoa-Ramírez, H.L. Ocaña-Servín, M.L. Márquez-López, J. Bermeo-Méndez and A.F. Gallo-Avalos
- Dosimetry of large electron beam fields and treatment protocol for mycosis fungoides using the total skin irradiation technique 22
M.A. Pagnan-González, J.O. Hernández-Oviedo and E. Mitsoura
- Evaluation of serum arginine in patients with systemic lupus erythematosus 30
E. Ruiz-Bedolla, B. Lopez-Martinez and L. Embriz-Mendoza
- Satisfaction in primary caregivers of patients with cerebral palsy after VitalStim® treatment 35
J. Mejía and P. Baez
- A patient guide for iodine-131 treatment: Results of a patient questionnaire 43
A. Ruiz-Juvera, A. Flores-Rebollar and J. Sepúlveda-Méndez
- Cost analysis of prenatal and obstetric care in pregnant women of normal weight and obesity 48
A.M. Santamaría Benhumea, J.C. Díaz Montiel, P.A. Sil Jaimes, J.E. Herrera Villalobos, M.Á. López Esquivel, N.H. Santamaría Benhumea, J.A. Gutiérrez Ramírez, E. Hernández Garduño and A. del Arco Ortiz



Contents

Review articles

- A view of respiratory medicine in the old world 54
H.M. Tlatoa-Ramírez, H.L. Ocaña-Servín and J. Bermeo-Mendez
- The magnetic fluid of Mesmer 57
H.L. Ocaña Servín, H.M. Tlatoa Ramírez and J. Bermeo Méndez
- The importance of the skin in diabetes mellitus 61
A.G. Fuentes-Nava and M.A. Mondragón-Chimal
- Polymeric skin substitutes for the treatment of diabetic foot ulcer 74
M. Flores-Reyes, M.S. Camarillo-Romero, J. Flores-Estrada and M.V. Flores-Merino
- Morality, ethics and bioethics. A practical point of view 79
A.E. Hardy-Pérez and J.E. Roveló-Lima
- Prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia: Possible molecular markers 85
C. Layton-Tovar

Student academic area

- Discovery of a class of endogenous mammalian lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects 92
C.M. Ortiz-Vilchis
- Leigh disease; life in a chain 96
J. Camacho-Camacho
- Gastric mucosa: Protective mechanisms and harmful effects of acetylsalicylic acid. Physiological and biochemical approaches 100
L. Díaz-Casasola

Events

- Some memories of the future 104
A. Muñoz Valencia



ELSEVIER



Medicina e
Investigación

www.elsevier.es/rmi



EDITORIAL

Palabras de la editora

Letters to the editor



El quinto editorial, que con el primer número del 2015 publicamos al iniciar el tercer año de nuestra revista, amérita hablar de un gran científico mexicano, el Dr. Donato Alarcón-Segovia, considerado el padre de la Inmunología Clínica Mexicana, además de un gran científico, poseedor de un espíritu impecable, así como de una gran vocación de servicio como médico, más allá del ámbito científico y académico. Era un hombre libre, la libertad para él, más que una idea o un concepto, era una experiencia vivida en todos sus aspectos y aristas, amaba la libertad, sentía la libertad y pensaba en ella cada vez que actuaba, libertad sobre todo, libertad como el valor que predicaba y ejercía sobre su vasta preparación académica, valor que daba al hecho de respetarse a sí mismo y de respetar a los demás, con todos sus principios éticos. Algunas palabras del Dr. Alarcón-Segovia, que presentó a nuestros amables lectores con la finalidad de que estas les inspire a aportar sus conocimientos a todos los que han considerado publicar en la *Revista de Medicina e Investigación UAEM* y sobre todo a los alumnos que con todo interés y entusiasmo lo hacen por vez primera:

... estoy convencido de que no hay monopolios del pensamiento, por lo que los mexicanos tenemos iguales posibilidades innatas de aportar al conocimiento. Más aún, estoy convencido de que quienes, por razones geográficas, nos encontramos a nuestro margen de la corriente habitual de las ideas tenemos mayor probabilidad de generarlas originales...

Donato Alarcón-Segovia

La comunicación científica se concreta con la publicación de artículos. La revista cuenta con un ISSN (2214-2134), con periodicidad bimestral, un comité editorial y un equipo de revisores externos, contiene secciones de: Artículos originales y de revisión, Cartas científicas, Arte de la salud y Espacio académico estudiantil, todas con una diversidad de temas provenientes de diferentes especialidades del área de la salud enfocada a toda la comunidad universitaria, de los diferentes países.

Estamos trabajando con su invaluable apoyo a través del envío de sus artículos, y además con la indización de la

revista para que pueda perdurar y convertirse en lo que pretendía desde su origen: ser la voz de una comunidad científica que va creciendo poco a poco.

Iniciamos este primer número del 2015 con las efemérides: "Algunos recuerdos del pasado", palabras conmemorativas del cuarenta aniversario de los ex alumnos de la Facultad de Medicina de la UAEMex., en las que un connotado cardiólogo, el egresado de esta generación, termina con la siguiente frase: *... Para escuchar un corazón no basta solo un estetoscopio, ¡por favor, escuchémonos también sin é!!...*

En este número contamos con la información original del trabajo del Cuerpo Académico consolidado de Física Médica de nuestra Facultad de Medicina: "Dosimetría de campos grandes de electrones, protocolo de tratamiento de micosis fungoide mediante la técnica de radiación total de la piel". Aún cuando la técnica ya se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades superficiales de la piel, tales como linomas cutáneos, se presenta otro uso. Siguiendo la temática de tratamiento radioactivo se presenta el artículo titulado: "Instructivo para tratamiento de yodo 131. Resultado de un sondeo a pacientes", trabajo realizado en el Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

El laboratorio clínico del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" pone a su consideración el trabajo titulado: "Evaluación de arginina sérica en pacientes con lupus eritematoso sistémico", trabajo en el que evalúan los niveles de arginina como apoyo al diagnóstico integral de la enfermedad.

Del Servicio de Terapia Física del Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Sonora, se presenta el trabajo titulado: "Satisfacción en los cuidadores primarios de los pacientes con parálisis cerebral posterior al tratamiento con VitalStim[®]", resultados que someten los autores a la consideración de nuestros lectores. Dentro del contexto de problemas neurológicos se presenta el trabajo titulado: "Tratamiento de la esquizofrenia en el primer episodio psicótico. Revisión de la literatura", en el que consideran que los tratamientos farmacológicos deben ser iniciados con

extrema precaución para producir el menor daño mientras se logra el máximo beneficio.

De la Unidad de Investigación del Hospital Materno Perinatal "Monica Pretelini Sáenz" y del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" se presenta el trabajo titulado "Análisis de costos del control prenatal y atención obstétrica en mujeres embarazadas con peso normal y obesidad", en el que se sugiere la implementación de un programa dirigido al control de peso pre-gestacional y gestacional.

Del Centro de Medicina de la Actividad Física y el Deporte de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México se presenta el trabajo titulado "Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en pancreatitis biliar aguda. ¿Herramienta diagnóstica o terapéutica? Revisión sistemática de la literatura 2008-2013", también el trabajo titulado: "El género, un factor determinante en el riesgo de somnolencia" y "El fluido magnético de Mesmer", así como "Una visión de la medicina respiratoria en el viejo mundo". En este último se menciona que, para los médicos antiguos, el entorno se consideraba un factor etiológico importante en las enfermedades.

Del Servicio de Cirugía General del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos", Instituto de Salud del Estado de México y de la Facultad de Medicina Universidad Autónoma del Estado de México, se presenta el trabajo de revisión titulado: "La importancia de la piel en la diabetes mellitus", en la que los autores consideran que las manifestaciones cutáneas más comunes en diabetes pueden ser consideradas un marcador importante de complicaciones crónicas. Continuando con trabajos de revisión, con el tema "Sustitutos de piel poliméricos para el tratamiento de úlcera en pie diabético", trabajo del Centro de Investigación en Ciencias Médicas de la Universidad Autónoma del Estado de México, en el que se hace una revisión de los materiales de origen polimérico actualmente en desarrollo para el tratamiento de la úlcera diabética y cierre de herida; también se presenta el trabajo de revisión "Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares", en el que se considera que la expresión de biomarcadores asociados con la activación de vías de

señalización celular es determinante para establecer el pronóstico de la enfermedad.

El Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios y la Universidad Autónoma del Estado de México presenta una descripción de los conceptos de moral, ética, bioética y dentología, posteriormente su desarrollo histórico con los procesos de investigación y de aplicación a los actos de atención médica e investigación en salud.

En el espacio académico estudiantil, se presentan tres trabajos de alumnos de la materia de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UAEMex, el primero titulado: "Descubrimiento de una clase de lípidos endógenos mamíferos con efectos anti-diabéticos y anti-inflamatorios". El segundo trabajo: "Síndrome de Leigh; la vida en una cadena", síndrome que forma parte de los múltiples trastornos mitocondriales, su etiología y modo de herencia es variable, puede ser consecuencia de la deficiencia de piruvato deshidrogenasa, complejo I, complejo IV de la cadena respiratoria, o de la ATPasa; los signos clínicos corresponden a los que se presentan como consecuencia a la baja producción de ATP. En el tercer trabajo, titulado "Mucosa gástrica: mecanismos protectores y efectos dañinos del ácido acetilsalicílico. Enfoques fisiológico y bioquímico", se menciona que el ácido acetilsalicílico es usado ampliamente por sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas; sin embargo, su uso es tan difundido que requiere un adecuado conocimiento acerca de los efectos negativos que puede producir en la mucosa gástrica por inhibición en la vía de la ciclooxigenasa.

Como podrá observarse, la calidad de la investigación que se produce en la Universidad Autónoma del Estado de México cada día es más importante, y por eso mismo queda plasmada en esta revista, que deseamos despierte todo el interés de los investigadores para que nos hagan llegar sus trabajos.

Con respeto y afecto.

A.C. Hinojosa Juárez
Dra. en C., Editora

Correo electrónico: araceli.hinojosa.juarez@gmail.com



ELSEVIER



Medicina e
Investigación

www.elsevier.es/rmi



ARTÍCULO ORIGINAL

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en pancreatitis biliar aguda. ¿Herramienta diagnóstica o terapéutica? Revisión sistemática de la literatura 2008-2013



H.M. Tlatoa-Ramírez^{a,*}, H.L. Ocaña-Servín^a, M.A. Fierro-González^b,
M.A. Mondragón-Chimal^b y J. Bermeo-Méndez^a

^a Centro de Medicina de la Actividad Física y el Deporte (CEMAFyD), Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMEX), Toluca, Estado de México, México

^b Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

Recibido el 9 de junio de 2014; aceptado el 20 de junio de 2014

Disponible en Internet el 29 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Resumen La pancreatitis aguda tiene como causa frecuente las enfermedades del tracto biliar, por lo que muchas guías de manejo recomiendan que una terapéutica con una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) urgente sea realizada dentro de las primeras 72 horas de admisión de todos los pacientes con probabilidad de tener pancreatitis biliar aguda severa, con o sin colangitis presente. El objetivo de esta publicación es la revisión sistemática de la literatura de los años 2008 al 2013.

Método: Búsqueda de artículos en las bases de datos de PUBMED y The Cochrane Library utilizando como estrategia las palabras "Pancreatitis Biliar Aguda", "Pancreatitis Aguda" y "Colangiopancreatografía Retrograda Endoscópica"; se aplicó el uso de los filtros "meta-análisis", "ensayos clínicos controlados", "revisiones sistemáticas", "estudios multicéntricos", "revisiones de casos" y "artículo de revisión".

Resultados y conclusiones: Se revisaron 74 artículos en las bases de datos: 8 meta análisis (5.92%), 12 revisiones sistemáticas (8.88%), 10 estudios multicéntricos (7.4%), 18 ensayos clínicos (13.32%), y artículos de revisión o reportes de casos (64.48%). Dentro de los artículos revisados se encontraron 5 meta análisis, 6 revisiones sistemáticas, 5 estudios multicéntricos y 10 ensayos clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión, clasificándolos por nivel de

* Autor para correspondencia. Centro de Medicina de la Actividad Física y el Deporte. Av. Eduardo Monroy Cárdenas s/n. Col. San Buenaventura, Toluca, Estado de México, México. CP 50110.

Correo electrónico: hecrlatoarmz@hotmail.com (H.M. Tlatoa-Ramírez).

KEYWORDS

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography

evidencia de acuerdo con los criterios de búsqueda de PUBMED y Cochrane. Existe un consenso respecto al uso de la CPRE, para su uso de manera temprana solo en caso de que exista un cuadro de colangitis u obstrucción ampular pancreática persistente (independientemente de si se realiza o no una esfinterotomía).

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute biliary pancreatitis. Diagnostic or therapeutic tool? Systematic review of the literature 2008-2013

Abstract Acute pancreatitis is frequently caused by diseases of the biliary tract, and many management guidelines recommend that urgent treatment using endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) should be performed within 72 hours of admission on all patients with a possibility of having severe acute biliary pancreatitis, with or without cholangitis. The aim of this publication is the systematic review of the literature from 2008 to 2013.

Method: A search of articles in the Pub Med and the Cochrane Library databases using the strategy of Key words: "acute biliary pancreatitis", "acute pancreatitis" and "endoscopic retrograde cholangiopancreatography" and with the filters of "meta-analysis", "controlled clinical trials", "systematic review", "multicenter studies", "case reviews" and "review article".

Results and conclusions: A total of 74 articles were reviewed in the databases: 8 meta-analysis (5.9%), 12 systematic reviews (8.9%), 10 multicenter studies (7.4%), 18 clinical trials (13.3%), and review articles or case reports (64.4%). They were classified by level of evidence according to the criteria of PUBMED and Cochrane. There is a consensus regarding the use of ERCP in early cases when the clinical course is of cholangitis or persistent pancreatic ampullary obstruction, regardless of whether a sphincterotomy is performed.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

La pancreatitis aguda es relativamente común, con una incidencia anual de 10 a 30 casos por cada 100,000 habitantes en los países occidentales. En México no existen datos estadísticos concretos, pero se calcula que es la quinta causa de ingreso hospitalario por dolor abdominal, así como la decimoseptima causa de mortalidad. En las últimas dos décadas los casos de pancreatitis aguda han aumentado hasta en un 30%, pero también se puede encontrar una disminución en los días de tratamiento intrahospitalario, así como de su mortalidad. Alrededor del 80% de los casos de pancreatitis aguda se presentan secundarios a enfermedades del tracto biliar y por alcoholismo. En México, el 49% de las pancreatitis agudas son de etiología biliar y el 37% son por alcoholismo. La proporción de hombre-mujer es de 1:3 en el grupo con enfermedad del tracto biliar y de 6:1 en el grupo de alcoholismo^{1,2}.

Ya que la principal causa es por enfermedades del tracto biliar, muchas guías sobre pancreatitis aguda recomiendan que una terapéutica con una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) urgente sea realizada dentro de las primeras 72 horas de admisión de todos los pacientes con probabilidad de tener pancreatitis biliar aguda severa, ya sea que haya o no colangitis presente. Pero lo que pasa en la práctica clínica no es completamente conocido³. En México

no existen estudios concisos sobre dicho tema, y mucho menos datos estadísticos o análisis que apoyen o contradigan las guías extranjeras, y la pancreatitis aguda de origen biliar es una enfermedad cuyas consecuencias, al no ser tratada a tiempo y de forma correcta, relacionadas con el costo-beneficio hacen que sea indispensable el cambio de actitud hacia el uso de la CPRE en el futuro^{4,5,6}. De acuerdo con datos del Instituto Nacional de Estadística (INEGI) de México, en 1999 la pancreatitis aguda fue la causa número 20 de mortalidad, responsabilizándose del 0.5% de las defunciones en el país. En los años 2000 y 2001 su incidencia se incrementó llevándola al sitio 17 de las causas de muerte^{1,2,9}.

La pancreatitis biliar aguda es la forma más común de pancreatitis en el mundo occidental. Es sabido que los litos y el lodo en el conducto biliar pueden causar obstrucción con una subsecuente inflamación del páncreas¹⁰. La micro litiasis biliar es considerada una importante causa de pancreatitis aguda idiopática recurrente^{10,11}.

La pancreatitis inducida por fármacos es de difícil diagnóstico. El papel preciso de un fármaco causante de la pancreatitis aguda, la duración de la exposición y el desarrollo de la pancreatitis, los mecanismos patogénicos y la sinergia con otros co-factores usualmente no son claros¹². La hipertrigliceridemia posee una frecuencia mucho más baja como etiología de la pancreatitis aguda con reportes entre un 1.3 y un 11%, de acuerdo con la literatura,

cuando los niveles de triglicéridos totales se elevan por encima de 1 mg/dl. Sin embargo, la hipertrigliceridemia se observa en el 12 al 39% de las pancreatitis agudas como factor asociado^{1,13,14}.

En México, el 49% de las pancreatitis agudas son de etiología biliar y el 37% son alcohólicas. La causa más común es por alcoholismo en hombres, y por litiasis vesicular en mujeres. El riesgo de pancreatitis aguda alcohólica se eleva con la cantidad ingerida de alcohol (especialmente cerveza), no con la frecuencia de su consumo. Solo el 15% de las personas con alcoholismo crónico padecerán de pancreatitis aguda¹⁵⁻²⁰.

Las distintas formas de pancreatitis aguda se muestran resumidas en la tabla 1.

El diagnóstico de la pancreatitis aguda se establece por dos de las tres características siguientes: síntomas clínicos, tales como dolor epigástrico, náuseas y vómitos; una elevación de la amilasa y lipasa mayor de 3 veces el límite superior de lo normal; o la confirmación del diagnóstico por imágenes de tomografía axial computarizada o por imágenes de resonancia magnética^{17,21,22}.

Amilasa. Su elevación mayor de tres veces el valor superior normal hace sospechar pancreatitis. La amilasa se eleva en las 6 a 12 horas posteriores al inicio, tiene una vida media de 10 horas, y persiste elevada por 3 a 5 días^{11,23-30}.

Lipasa. Es más específica, se eleva más temprano y dura más días que la amilasa. Su sensibilidad es de 85 al 100%, aunque su elevación no se asocia con la gravedad del cuadro^{1,11,31-33}.

Otras pruebas de laboratorio. La proteína C reactiva (PCR) es ampliamente reconocida como un indicador de la gravedad. Su pico de suero aparece 48 h después del inicio de la enfermedad y actualmente su precisión como factor pronóstico es alta. Los valores superiores a 150 mg/L tienen una sensibilidad del 80% y especificidad del 76%. La hiperlipidemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con pancreatitis aguda de etiología biliar o alcohólica y generalmente se considera un epifenómeno, en estos casos los niveles son bajos entre 2-10 mmol/Lt; cuando el origen es la hipertrigliceridemia los niveles generalmente exceden los 20 mmol/Lt. Una hipocalcemia ocurre en alrededor de un 25% de los pacientes por una patogénesis no comprendida completamente. La hiperbilirrubinemia ocurre en el 10% aproximadamente de los pacientes; sin embargo, la ictericia es esporádica, y los niveles de bilirrubina regresan a la normalidad en 4 a 7 días. Niveles elevados de DHL ($> 8.5 \mu\text{mol/L}$ [$> 500 \text{ U/dL}$]) sugieren un pobre pronóstico. Aproximadamente del 5 al 10% de los pacientes presentan hipoxemia ($\text{PO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$ en sangre arterial), lo que indica un posible inicio de síndrome de dificultad respiratoria. Algunos marcadores individuales de severidad recientemente descritos incluyen péptido de tripsinógeno activado en orina, factores de coagulación (antitrombina III), interleucina 6, hiperten-sión intraabdominal e inmunoparálisis (expresión reducida de HLA-DR)^{2,5,9,16,32-44}.

Ultrasonido. Puede proporcionar información sobre el edema, inflamación, calcificación, pseudoquistes y lesiones totales. Su utilidad radica en la evaluación y diagnóstico de la patología biliar asociada y en el seguimiento de algunas de sus complicaciones (pseudoquistes, colecciones, etc.). Un examen negativo no excluye el diagnóstico de pancreatitis aguda. En años recientes se ha implementado el uso de

ultrasonido endoscópico, con un transductor de alta frecuencia empleado en el ultrasonido endoscópico se pueden producir imágenes de muy alta resolución y representan cambios en el conducto pancreático y parénquima^{22,25,45}.

Tomografía axial computarizada (TAC). Se debe realizar TAC con doble contraste a las 48 horas en todo paciente que no mejore con el manejo conservador inicial o si se sospecha alguna complicación adicional. Revisiones con TAC contrastada se pueden requerir a intervalos durante la hospitalización para detectar y monitorear el curso de complicaciones intraabdominales de la pancreatitis aguda, tales como el desarrollo de necrosis, pseudoquistes y complicaciones vasculares, incluyendo los pseudoaneurismas^{22,46-48}.

Resonancia magnética (RM). La representación tridimensional se ha utilizado para producir muy buenas imágenes del conducto pancreático mediante una técnica no invasiva. La colangiografía por RM contrastada tiene una buena correlación con la TAC contrastada^{28,49}.

Con todo, no hay ningún parámetro verdaderamente satisfactorio por el cual el médico tratante pueda reconocer que un paciente con pancreatitis aguda experimentará un curso severo de la enfermedad. Sin embargo, solo del 10 al 15% de los casos resultan ser graves (es decir, la gran mayoría de los pacientes tendrán un curso leve). En general, el 85% de los pacientes tienen una pancreatitis intersticial y el 15% tienen necrosis pancreática. La mortalidad total en la pancreatitis aguda es aproximadamente del 5%; del 3% en la pancreatitis intersticial, del 17% en la pancreatitis necrotizante (30% en la necrosis infectada, 12% en la necrosis estéril). La mortalidad en ausencia de insuficiencia orgánica es 0, con insuficiencia orgánica es solo del 3% (rango 0-8%, pero puede elevarse hasta el 47% en falla orgánica persistente)^{12,47,48}.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es uno de los procedimientos más importantes en el manejo de enfermedades biliopancreáticas. En 1968, fue descrita la primera canulación endoscópica de la ampulla de Vater, y seis años más tarde, la primera esfinterotomía endoscópica. Desde entonces, esta técnica ha evolucionado de una modalidad de diagnóstico a un procedimiento terapéutico¹³. Desde su descubrimiento hace 30 años, el uso de la CPRE se ha desarrollado rápidamente, no solo como una herramienta de diagnóstico, sino también para uso terapéutico, especialmente en pacientes con enfermedades pancreaticobiliares¹⁸. La CPRE es una técnica que utiliza una combinación de endoscopia luminal y proyección de imagen fluoroscópica para diagnosticar y tratar enfermedades asociadas al sistema pancreatobiliar. La porción del examen endoscópica utiliza un duodenoscopio de visión lateral que se introduce a través del esófago y el estómago y en la segunda porción del duodeno²³. Con el paciente en la posición prona o supina, el duodenoscopio atraviesa un protector bucal con la punta en ángulo ligeramente hacia abajo para facilitar su movimiento a nivel de la hipofaringe. Una vez que el endoscopio ha llegado a esta situación, la punta se trae de vuelta a la posición neutral y se aplica presión suave hasta que se consigue pasar hacia el esófago, y este

Tabla 1 Causas de pancreatitis aguda*Causas más comunes*

Los cálculos biliares y microlitiasis	Causa más común
Alcoholismo	Enfermedad relacionada con el alcohol. Solo ocurre después de > 5-10 y de borrachera
Drogas	Más común en pacientes de edad avanzada, las personas VIH-positivas, o en personas que reciban agentes inmunomoduladores
CPRE	Puede ser un disparador, particularmente si se realiza por un médico inexperto o si el paciente tiene disfunción del esfínter de Oddi
Hiperlipidemia	Generalmente con niveles extremadamente elevados de triglicéridos (> 1,000 mg/dL)
Hipercalcemia	Comúnmente causada por hiperparatiroidismo o cáncer, se puede accionar mediante el aumento de la activación de tripsinógeno
Genética	Hereditaria. La investigación ha relacionado mutaciones génicas en el tripsinógeno catiónico (PRSS1), SPINK1, o los genes CFTR con aguda y pancreatitis crónica
Pancreatitis autoinmune	De forma difusa se puede encontrar imágenes en forma de "salchicha" en proyección de imagen con realce del borde o anomalías ductales
Infecciones	Incluye virus: paperas, virus Coxsackie, citomegalovirus, varicela, HSV, VIH; bacterias: <i>Mycoplasma</i> , <i>Legionella</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Salmonella</i> ; <i>Parásitos: Toxoplasma</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Ascaris</i> ; y hongos: <i>Aspergillus</i>
Idiopática	Representa aproximadamente el 15-20% de los casos; las causas incluyen disfunción del esfínter de Oddi, microlitiasis y lodo biliar, así como anomalías anatómicas

Causas menos comunes

Lesiones quísticas del páncreas	Más probable si los quistes implican el conducto principal, tales como tumor mucinoso papilar intraductal
Fibrosis quística	Rara, se produce cuando queda algún tejido pancreático viable
Páncreas divisum	Polémico como una causa, primero se excluyen todas las demás causas primero
Cáncer pancreático	La pancreatitis focal puede indicar una masa subyacente
Úlcera péptica penetrante	Rara; una pista es el engrosamiento de la pared duodenal
Posquirúrgica	Por isquemia relacionada con la cirugía de bypass
Trauma	La historia es generalmente convincente
Pancreatitis tropical	Endémica en algunas partes de Asia y África
Vasculitis	Rara, incluso en pacientes con vasculitis

Tomada de: Taichman et al.¹³.

se recorre hasta llegar al estómago. Una vez en el lumen gástrico el duodenoscopio, es avanzado a una posición en la que se encuentra en la mucosa de la curvatura mayor, lo que permite la visualización de la curvatura menor y el estómago distal. Con mayor avance del endoscopio, la punta debe pasar la incisura angular. En esta posición, la punta se angula hacia arriba, lo que debe permitir la examinación del cardias gástrico. El duodenoscopio se avanza en dirección distal de la primera porción del duodeno, y la punta se dirige a la derecha y ligeramente hacia arriba. Entonces se retrocede, se hace una ligera torsión hacia la derecha para poner el endoscopio en posición "corta". Esta maniobra debe llevar el endoscopio hasta la segunda porción del duodeno y permitir la visualización de la papila duodenal mayor, que aparece como una protuberancia pequeña, de color rosa en el cruce de los pliegues duodenales horizontales y verticales²³. La clave para la canulación exitosa del páncreas o el sistema ductal biliar es el posicionamiento adecuado para su alcance; con el duodenoscopio en la posición corta en la segunda porción del duodeno, el lente debe estar orientado hacia la ámpula, con la punta en las proximidades

de la pared duodenal, y después colocarse al alcance para que la imagen de la ámpula se vea en la parte superior del monitor de vídeo, lo que permite un enfoque ascendente de la ámpula, que es más acorde con la trayectoria natural del conducto biliar común²³.

Intervención terapéutica. La mayoría de los pacientes que se presentan para CPRE han experimentado previamente pruebas diagnósticas no invasivas que revelaron una anomalía potencialmente susceptible de intervención mediante CPRE. Así, la colangiografía, la pancreatografía o ambas se realizan para confirmar o para caracterizar mejor una lesión potencial y son seguidas por una intervención si el tratamiento se considera indicado. Una vez que el esfínterotomo está en la posición adecuada, la mayoría de los endoscopistas utilizan un enfoque guiado por cable para la canulación, en el cual se pasa un alambre guía a través de uno de los lúmenes del esfínterotomo y en el CBC o el páncreas. Una vez que se accede al CBC o el sistema ductal pancreático es adquirido, varios accesorios se pueden pasar por el cable para el uso en las intervenciones terapéuticas. Estos accesorios incluyen herramientas que son específicas

de una indicación, tales como globos de extracción de piedra o cestas, globos para dilatar estenosis o catéteres, stents de distintos tipos, pinceles de citopatología y colangioscopios incluso para visualización intraductal^{10,49}.

La primera revisión sistemática sobre CPRE temprana contra tratamiento conservador en pancreatitis aguda apareció en 1999. El metaanálisis encontró que no hay una asociación entre el efecto de CPRE y una severidad predicha en una pancreatitis aguda. Al mismo tiempo, mostró una reducción significativa en el riesgo de complicaciones y mortalidad en todos los pacientes con pancreatitis aguda. Sin embargo, la diferencia observada se puede deber a la inclusión errónea de ensayos aleatorios controlados, ya que todos los pacientes del grupo de control de ese estudio fueron sometidos a CPRE y no a tratamiento conservador^{7,50}.

La CPRE sigue siendo el estándar de oro para la detección y tratamiento de la litiasis biliar ductal. Pequeñas piedras papilares solo pueden ser vistas durante o después de una esfinterotomía y tirando hacia fuera a través de los conductos biliares. Una esfinterotomía y extracción de piedra de los conductos biliares restablece un flujo de bilis preciso y evita la colangitis bacteriana. Una esfinterotomía también puede facilitar el flujo del jugo pancreático^{8,51}.

En manos experimentadas y un centro dedicado, la CPRE se muestra como una herramienta diagnóstica y terapéutica segura, precisa y eficaz para el tratamiento de cálculos del conducto biliar y pancreatitis biliar. La CPRE debe evitarse en casos innecesarios o bajo rendimiento, especialmente cuando están presentes múltiples factores de riesgo relacionados con el paciente para el desarrollo de la pancreatitis. Las intervenciones procesales que han demostrado disminuir la incidencia de pancreatitis post-CPRE incluyen la canulación con el uso de hilos guía en lugar de inyección del contraste y la colocación de stents pancreáticos en casos de alto riesgo^{32,51}. Por lo que el objetivo de esta publicación es la revisión sistemática de la literatura referente al tema de los años 2008 al 2013.

Métodos

Se realizó una búsqueda computarizada de artículos en las bases de datos de PUBMED y The Cochrane Library utilizando como estrategia de búsqueda las palabras "Pancreatitis Biliar Aguda", "Pancreatitis Aguda" y "Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica". En la búsqueda realizada se aplicó el uso de los filtros "metaanálisis", "ensayos clínicos controlados", "revisiones sistemáticas", "estudios multicéntricos", "revisiones de casos" y "artículo de revisión". La misma búsqueda se enfocó en los artículos publicados tanto en inglés como en español, así como en aquellos en el periodo de 2008 a 2013. Los criterios de inclusión utilizados para la selección de artículos en esta investigación fueron: población: pacientes con pancreatitis aguda secundaria a enfermedad biliar con o sin colangitis, intervención: uso y la utilidad de la CPRE con o sin esfinterotomía u otra técnica de intervención (p. ej., colocación de stent) en pacientes con pancreatitis biliar aguda o recidivante, diseño de estudios: metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios multicéntricos y ensayos clínicos controlados que hablaran sobre las recomendaciones actuales para el uso diagnóstico, profiláctico o terapéutico de la CPRE

en pancreatitis biliar. Los artículos identificados fueron evaluados y cualquiera de ellos no relacionado con esta revisión fue excluido.

Resultados y discusión

Se revisaron 74 artículos en las bases de datos, los cuales corresponden a: 8 metaanálisis (5.92%), 12 revisiones sistemáticas (8.88%), 10 estudios multicéntricos (7.4%) y 18 ensayos clínicos (13.32%); los demás aparecían como artículos de revisión o reportes de casos (64.48%). Para esta investigación únicamente se tomaron en cuenta los metaanálisis, las revisiones sistemáticas, los estudios multicéntricos y los ensayos clínicos que entraran en los criterios de inclusión. Es importante mencionar que, dentro de los artículos encontrados, no existe ni una publicación en español, y de los que están publicados en inglés, ninguno proviene de México; esto nos indica que no existe información estadística sobre este tema en nuestro país, y que tampoco se ha realizado alguna investigación relacionada con la CPRE como forma de tratamiento.

Dentro de los artículos revisados se encontraron 5 metaanálisis, 6 revisiones sistemáticas, 5 estudios multicéntricos y 10 ensayos clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión, clasificándolos por nivel de evidencia de acuerdo con los criterios de búsqueda de PUBMED y Cochrane.

En los metaanálisis existe un consenso respecto al uso de la CPRE, indicando que debe usarse de manera temprana solo en caso de que exista un cuadro de colangitis u obstrucción ampular pancreática persistente (independientemente de si se realiza o no una esfinterotomía), ya que, en los cuadros de pancreatitis biliar moderada o severa sin que exista alguna de estas condiciones, no se encontró evidencia de que pueda modificar la morbilidad, mortalidad o las complicaciones locales o sistémicas de la pancreatitis biliar. Al mismo tiempo explican que, en los casos de pancreatitis biliar moderada sin presencia de colangitis u obstrucción persistente, el uso temprano de CPRE no representa una ventaja de tratamiento sobre el manejo conservador. Sin embargo, es importante mencionar que un metaanálisis menciona que no existen suficientes estudios clínicos controlados sobre el uso temprano de la CPRE en vez del manejo conservador de la pancreatitis biliar y que se requieren más estudios.

Por otro lado, las revisiones sistemáticas manejan conclusiones diferentes y con otro enfoque. En ellas se encuentra un apoyo consensual respecto a usar la CPRE solo en caso de colangitis o presencia de ictericia, pero más importante es el hecho de que todas coinciden en la importancia de predecir y diferenciar de manera correcta y eficaz los casos de pancreatitis biliar moderada a severa. Una de estas revisiones, que es la más reciente, indica una desaprobación tanto en guías de práctica clínica como en otros metaanálisis que no se debe realizar CPRE en casos de pancreatitis biliar moderada. Otro punto muy importante que mencionan es el uso de la herramienta correcta de diagnóstico; dos de estas revisiones mencionan que a todo paciente con sospecha de obstrucción biliar o colangitis se le realice de manera temprana un ultrasonido endoscópico en una búsqueda intencionada de litos y barro biliar, y esto no tan solo para determinar el momento en que se deba realizar una

CPRE, sino también para determinar el riesgo de cuadros recidivantes de pancreatitis biliar.

Los estudios multicéntricos presentan un panorama más amplio respecto al uso independiente de la CPRE o en conjunto con otro tratamiento. Al igual que los metaanálisis y las revisiones sistemáticas, existe una opinión común en dar tratamiento temprano con CPRE en presencia de colangitis y obstrucción persistente. Sin embargo, dos de ellos explican que en casos especiales, como en embarazadas o pacientes con colestasis persistente, no solo se debe valorar el uso de CPRE, sino también de manera conjunta la realización de colecistectomía, y que además se debe evaluar correctamente los factores independientes que determinan si existen o no complicaciones con la CPRE (capacidad de los centros hospitalarios, habilidad del endoscopista, número de intentos de realizar una esfinterotomía o canulación ampular, etc.).

En el caso de los ensayos clínicos encontrados, las conclusiones son diferentes y cada uno sugiere puntos distintos, pero todos están dirigidos hacia dos fines en común: el primero es las ventajas y desventajas de la colocación de diversos tipos de stents en el conducto pancreático contra el uso de esfinterotomía para permitir una descompresión suficiente para revertir el proceso de pancreatitis biliar aguda; el segundo es el uso de técnicas más modernas de imagenología, como colangiografía por resonancia magnética, el ultrasonido endoscópico e intraductal para realizar un diagnóstico claro y preciso de litos y lodo biliar para usar en un momento correcto la CPRE. Así mismo, tres de estos ensayos clínicos mencionan situaciones independientes en las cuales la elección terapéutica de la CPRE no va relacionada con las guías de práctica o los diversos artículos de investigación, como son la disfunción del esfínter de Oddi como factor independiente de la presencia de pancreatitis biliar recurrente y el uso electivo de CPRE es una opción; la pancreatitis biliar recidivante en el embarazo en donde ya sea una esfinterotomía o una colecistectomía son una alternativa segura respecto al manejo conservador en donde se presenta una recidiva de la enfermedad; y finalmente el uso de CPRE sin fluoroscopia en una unidad de cuidados intensivos, sitio en donde no todos los hospitales cuentan con la infraestructura necesaria para hacer uso de esta técnica de imagen pero que una CPRE puede ser realizada en la UCI por un endoscopista con experiencia y evitar así complicaciones y evitar tratamientos de mayor riesgo.

La revisión sistemática publicada más reciente en 2013 sobre este tema es una revisión sistemática de acuerdo con las guías del *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses System*, realizado en PubMed en agosto de 2011, en el que se revisaron metaanálisis y guías sobre el uso de CPRE en pancreatitis biliar aguda. Se incluyen ocho metaanálisis y 12 guías. El estudio muestra que existe un consenso en que la CPRE está indicada en caso de pancreatitis biliar aguda con colangitis o colestasis persistente coexistente. Por excepción del primer metaanálisis, todos los estudios incluidos desaprueban la CPRE temprana en pancreatitis leve predicha, y que no existe un consenso con respecto al papel de CPRE temprana en pancreatitis biliar aguda severa prevista, ya que 3 metaanálisis y una de las guías no aconsejan esta estrategia. Se recomienda CPRE temprana rutinaria en pancreatitis biliar aguda grave prevista en 7 de las 11 guías. El estudio concluye que no hay

consenso en las guías y los metaanálisis en CPRE indicada en pacientes con pancreatitis biliar aguda coexistente con colangitis o colestasis persistente⁴².

Las principales innovaciones acerca del uso de la CPRE provienen de los ensayos clínicos. Alper et al. explican que la necesidad terapéutica de la CPRE está determinada con un efecto similar por el ultrasonido endoscópico y la colangiopancreatografía por resonancia magnética en pancreatitis biliar aguda moderada. Kim et al. encuentran que el uso de ultrasonografía intraductal en combinación con la esfinterotomía vía CPRE puede ser útil para la reducción de ataques recurrentes de pancreatitis biliar. Ding et al. obtienen como resultado que la colocación de stent en el conducto pancreático es un procedimiento seguro y efectivo para drenaje pancreático y revertir el proceso de pancreatitis biliar, y así reducir el uso de esfinterotomía que tiene mayor probabilidad de presentar complicaciones. Dubravcsik et al. también mencionan las ventajas de la colocación de un stent, pero además sugiere que el uso combinado con esfinterotomía resulta en una disminución significativa de complicaciones con una mejoría clínica durante el curso temprano de pancreatitis biliar^{50,52-64,49}.

Conclusiones

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es una herramienta útil en el tratamiento de la pancreatitis biliar, pero solamente si es usada de manera adecuada, por manos especializadas, comprobando que el diagnóstico es correcto y evaluando correctamente cada paciente, ya que es necesario evaluar el riesgo-beneficio en cada uno de ellos, en donde los factores de riesgo asociados, como edad, sexo o enfermedades adyacentes, el tiempo de evolución del cuadro y la efectividad con la cual se prediga la evolución de la enfermedad, ya que con esto se podrá decidir de manera correcta qué pacientes deben de ser considerados para CPRE temprana, de urgencia o manejarse con tratamiento conservador. Igual de importante es el valorar las herramientas utilizadas para llegar a este fin, ya que, como se ha mencionado en varias de las publicaciones aquí citadas, es imperativo escoger el correcto índice de predicción de severidad e igual de importante el contar con las herramientas de imagen y la infraestructura para las nuevas técnicas utilizadas en la CPRE o junto con ella.

Financiación

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sadler TW. Langman's medical embryology. 9.^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 302-4.
2. Harrison T, Longo D, Fauci A, et al. Harrison's principles of internal medicine. Volume II. 18.^a ed. McGraw-Hill Professional, Impreso en México; 2012. p. 2634-44.

3. Robbins S, Kumar V, Schmitt W, et al. Robbins and Cotran. Pathologic basis of disease. 8.^a ed. Ed. ELSEVIER SAUNDERS; 2010. p. 2110-6.
4. Standring S, Ellis H, Healy J, et al. Gray's anatomy. 39.^a ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1132-65.
5. Cruz-Santamaría M, Taxonera T, Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis World J Gastrointest Pathophysiol. 2012;3(3):60-70.
6. Kapetanios D. ERCP in acute biliary pancreatitis. Guidelines for clinical practice. World J Gastrointest Endosc. 2010;2(9):308-13.
7. Petrov MS. Early use of ERCP in acute biliary pancreatitis with(out) jaundice: an unjaundiced view. JOP. 2009;10(1):1-7.
8. Fiocca F, Santagati A, Ceci V, et al. ERCP and acute pancreatitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2002;6(1):13-7.
9. Jiménez Forero SJ, Roa Saavedra DX, Villalba MC. Pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia: presentación de dos casos clínicos. Rev Esp Enfer Dig. 2008;100(6):367-71.
10. Fölsch UR, Nitsche R, Lüttke R, et al., The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. N Engl J Med. 1997;336(4):237-42.
11. Ledesma-Heyer JP, Arias Amaral J. Pancreatitis aguda. Artículo de revisión. Med Int Mex. 2009;25(4):285-94.
12. Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. American Journal of Gastroenterology. 2006;101(10):2379.
13. Taichman D, Turner B, Williams S, et al. In the clinic: acute pancreatitis. American College of Physicians. 2010. ITC5-2-13.
14. Moores K, Gilchrist B, Carnahan R, et al. A systematic review of validated methods for identifying pancreatitis using administrative data. 2012;21 Suppl 1:194-202.
15. Petrov M. Predicting the severity of acute pancreatitis: choose the right horse before hitching the cart. Dig Dis Sci. 2011;56:3402-4.
16. Talukdar R, Vege SS. Recent developments in acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7 11 Suppl:S3-9.
17. Tenner S, Sikorskaya E. Severe acute pancreatitis: medical management, practical gastroenterology. Diseases of the pancreas. 2011;35(10).
18. Abdullah A, Abdullah M, Fauzi A, et al. The effectiveness of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of patients with jaundice at Cipto Mangunkusumo Hospital. Jakarta Acta Med Indones. 2012;44(4):298-303.
19. Surco Y, Huerta Mercado J, Pinto J, et al. Predicción precoz de severidad en pancreatitis aguda. Rev Gastroenterol Peru. 2012;32(3):241-50.
20. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, et al., Dutch Acute Pancreatitis Study Group. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. Br J Surg. 2008;95(1):6-21.
21. Akshintala VS, Hutfless SM, Colantuoni E, et al. Systematic review with network meta-analysis: pharmacological prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(11-12):1325-37.
22. Casal L, Meana J, Karatanasópuloz C, et al. Pancreatitis aguda. Artículo de revisión. Rev Gastroenterol Perú. 2006;34:1134-52.
23. Spangler C, Gardner TB, Windle ML. ERCP technique. Section of Gastroenterology and Hepatology. 2009;25:1142-51.
24. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, et al. International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. Pancreas. 2012;41(8):1176-94.
25. Pelaez-Luna M, Farca A. Interventional EUS guided cholangiography. First description in Mexico of a novel, secure and feasible technique. A case report. Rev Gastroenterol Mex. 2008;73(2):85-8.
26. van Geenen EJ, Mulder CJ, van der Peet DL, et al. Endoscopic treatment of acute biliary pancreatitis: a national survey among Dutch gastroenterologists. Scand J Gastroenterol. 2010;45(9):1116-20.
27. Pezzilli R. Endoscopic sphincterotomy in acute biliary pancreatitis: a question of anesthesiological risk. World J Gastrointest Endosc. 2009;1(1):17-20.
28. Spanier BW, Mathus-Vliegen EM, Tuynman HA, et al., EARL Study Group. Nutritional management of patients with acute pancreatitis: a Dutch observational multicentre study. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:1159-65.
29. García-Alonso FJ, Garrido Gómez E, Botella-Carretero JI, et al. Nutrición en pancreatitis aguda. Nutr Hosp. 2012;27(2):333-40.
30. Leung TK, Lee CM, Lin SY, et al. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. World J Gastroenterol. 2005;11(38):6049-52.
31. Howard TJ. As good as it gets: the study of prophylactic antibiotics in severe acute pancreatitis. Lippincott Williams & Wilkins, impreso en USA; 2007.
32. Donnellan F, Byrne MF. Prevention of post-ERCP pancreatitis. Gastroenterol Res Pract. 2012;2012:796751. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/796751>
33. Pitchumoni CS, Yegneswaran B. Acute pancreatitis in pregnancy. World J Gastroenterol. 2009;15(45):5641-6.
34. Qihui C, Xiping Z, Xianfeng D. Clinical study on acute pancreatitis in pregnancy in 26 cases. Gastroenterol Res Pract. 2012;10(11):271-81.
35. Riesco-López JM, Vázquez-Romero M, Rizo-Pascual JM, et al. Efficacy and safety of ERCP in a low-volume hospital. Rev Esp Enferm Dig. 2013;105(2):68-73.
36. Lankisch PG, Webber-Dany B, Hebel K, et al. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:702-5.
37. Gompertz M, Fernandez L, Lara I, et al. Índice clínico de gravedad en pancreatitis aguda: BISAP ("Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis"). Dos años de experiencia en el Hospital Clínico Universidad de Chile. Rev Med Chile. 2012;140:977-83.
38. Sánchez-Lozada R, Camacho-Hernández MI, Vega-Chavaje RG, et al. Pancreatitis aguda: experiencia de cinco años en el Hospital General de México; 2005. Gac Med Mex. 2005;141(2):123-7.
39. Ocampo CG, Zandalazini H, Kohan G, et al. Factores determinantes de la evolución en pacientes operados por complicaciones locales de la pancreatitis aguda. Rev Argent Cirug. 2012;103(4-5-6):45-52.
40. Rebollar-Gonzalez RC, Garcia-Alvarez J. Prevalence and mortality of severe acute biliary and alcoholic pancreatitis in Hospital Juárez de México. Rev Mex Cirug Apart Digest. 2012;1(1):1-17.
41. Baillie J. Endoscopic therapy in acute recurrent pancreatitis. World J Gastroenterol. 2008;14(7):1034-7.
42. van Geenen EJ, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Lack of consensus on the role of endoscopic retrograde cholangiography in acute biliary pancreatitis in published meta-analyses and guidelines: a systematic review. Pancreas. 2013;42(5):774-80.
43. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD009779.
44. van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, et al., Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. Ann Surg. 2009;250(1):68-75.
45. Gabbriellini A, Pezzilli R, Uomo G, et al. ERCP in acute pancreatitis: What takes place in routine clinical practice? World J Gastrointest Endosc. 2010;2(9):308-13.

46. Lee YT, Chan FK, Leung WK, et al. Comparison of EUS and ERCP in the investigation with suspected biliary obstruction caused by choledocholithiasis: a randomized study. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(4):660–8.
47. Pezzilli R, Uomo G, Zerbi A, et al., Italian Association for the Study of the Pancreas Study Group. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis: the position statement of the Italian Association for the study of the pancreas. *Dig Liver Dis.* 2008;40(10):803–8.
48. Othman MO, Stone E, Hashimi M, et al. Conservative management of cholelithiasis and its complications in pregnancy is associated with recurrent symptoms and more emergency department visits. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(3):564–9.
49. Duncan CB, Riall TS. Evidence-based current surgical practice: calculous gallbladder disease. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(11):2011–25.
50. Kim HS, Moon JH, Choi HJ, et al. The role of intraductal US in the management of idiopathic recurrent pancreatitis without a definite cause on ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(6):1148–54.
51. De Lisi S, Leandro G, Buscarini E. Endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute biliary pancreatitis: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(5):367–74.
52. Alper E, Akay S, Buyraç Z, et al. Endosonography and magnetic resonance cholangiopancreatography show similar efficacy in selecting patients for ERCP in mild-moderate acute biliary pancreatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(5):580–4.
53. Moretti A, Papi C, Aratari A, et al. Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Liver Dis.* 2008;40(5):379–85.
54. Coté GA, Imperiale TF, Schmidt SE, et al. Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2012;143(6):1502–9.
55. Ding G, Qin M, Cai W, et al. The safety and utility of pancreatic duct stents in the emergency ERCP of acute biliary pancreatitis but difficult sphincterotomy. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(120):2374–6.
56. Petrov MS, Uchugina AF, Kukosh MV. Does endoscopic retrograde cholangiopancreatography reduce the risk of local pancreatic complications in acute pancreatitis? A systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc.* 2008;22(11):2338–43.
57. Dubravcsik Z, Hritz I, Fejes R, et al. Early ERCP and biliary sphincterotomy with or without small-caliber pancreatic stent insertion in patients with acute biliary pancreatitis: better overall outcome with adequate pancreatic drainage. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(6):729–36.
58. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg.* 2008;247(2):250–7.
59. Chen P, Hu B, Wang C, et al. Pilot study of urgent endoscopic intervention without fluoroscopy on patients with severe acute biliary pancreatitis in the intensive care unit. *Pancreas.* 2010;39(3):398–402.
60. De Rai P, Zerbi A, Castoldi L, et al., ProInf-AISP (Progetto Informatizzato Pancreatite Acuta, Associazione Italiana per lo Studio del Pancreas [Computerized Project on Acute Pancreatitis, Italian Association for the Study of the Pancreas]) Study Group. Surgical management of acute pancreatitis in Italy: lessons from a prospective multicentre study. *HPB (Oxford).* 2010;12(9):597–604.
61. Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, et al. Covered self-expandable metal stents with an anti-migration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinoma: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(11):1713–22.
62. Uy MC, Daez ML, Sy PP, et al. Early ERCP in acute gallstone pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis. *JOP.* 2009;10(3):299–305.
63. Joo YJ, Yoon JH, Cho SC, et al. Endoscopic pancreatic sphincterotomy: indications and complications. *Korean J Intern Med.* 2009;24(3):190–5.
64. van Geenen EJ, van der Peet DL, Mulder CJ, et al. Recurrent acute biliary pancreatitis: the protective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy. *Surg Endosc.* 2009;23(5):950–6.



ELSEVIER



Medicina e
Investigación

www.elsevier.es/rmi



ORIGINAL

Tratamiento de la esquizofrenia en el primer episodio psicótico. Revisión de la literatura



J. Bermeo-Méndez^{a,*}, H. Ocaña-Servín^a, N.M. Vázquez-Alvarez^b y H.M. Tlatoa-Ramírez^a

^a Centro de Medicina de la Actividad Física y el Deporte, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), Toluca, Estado de México, México

^b Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), Toluca, Estado de México, México

Recibido el 9 de junio de 2014; aceptado el 20 de junio de 2014

Disponible en Internet el 24 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Esquizofrenia;
Primer episodio;
Tratamiento

Resumen La esquizofrenia es un trastorno mental psicótico, de etiología en estudio, caracterizado por alteraciones del pensamiento, del estado de ánimo y del comportamiento.

Objetivo: Analizar la literatura del 2006 al 2011 acerca del manejo del primer episodio psicótico en la esquizofrenia.

Material y método: Revisión sistemática de la literatura de acuerdo con criterios de la Medicina Basada en Evidencias de acuerdo con el *Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM) de Oxford. **Resultados:** De un total de 50 artículos, 23 de ellos (46%) hacen referencia a aspectos farmacológicos y 27 artículos (54%) describen intervenciones psicosociales, terapia molecular y seguimiento de tratamientos farmacológicos por estudios de neuro-imagen. Un solo artículo correspondió a nivel de evidencia 1 y grado de recomendación A.

Conclusiones: El manejo de la esquizofrenia está con antipsicóticos de segunda generación y la disminución del problema se ve al final del primer año de manejo. La adición de antagonistas alfa 2 mejora la eficacia de los fármacos antipsicóticos al reducir los síntomas negativos.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Schizophrenia;
First episode;
Treatment

Schizophrenia treatment during the first psychotic episode. A systematic review of the medical literature

Abstract Schizophrenia is a psychotic mental disorder, it is characterized by alterations in thinking, the mood and behavior.

Purpose: To perform a review of the medical literature on the management of schizophrenia treatment during the first psychotic episode.

* Autor para correspondencia. Centro de Medicina de la Actividad Física y el Deporte. Av. Eduardo Monroy Cárdenas s/n. Col. San Buenaventura, Toluca, Estado de México, México. CP 50110.

Correo electrónico: jbermeom@uaemex.mx (J. Bermeo-Méndez).

Material and method: A systematic review of the medical literature was performed according to the Evidence Based Medicine Criteria. The Oxford Centre for Evidence Based Medicine classification was used.

Results: Out of a total of 50 articles found, 23 (46%) of them discussed pharmacological topics, and 27 (54%) described other topics such as, psychosocial interventions, molecular therapy, follow-up of the medical treatment using neuro-imaging studies. Only one article had a level of evidence classified as 1 A.

Conclusions: The articles in the literature suggest that treatment of schizophrenia is preferably based on the use of second generation antipsychotics. The addition of alpha 2 antagonists seems improve the efficacy of antipsychotic drugs by reducing the negative symptoms.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental de carácter psicótico, crónico y grave, que se caracteriza por la ruptura de la relación del sujeto con el mundo exterior y una marcada regresión que clínicamente se manifiesta por ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente alterado o catatónico y síntomas negativos¹. Las alteraciones del pensamiento se manifiestan por una distorsión de la realidad, acompañada a veces de delirios y alucinaciones y de una fragmentación de las asociaciones que determina un trastorno característico del habla. Las alteraciones del estado de ánimo abarcan la ambivalencia y respuesta afectivas inadecuadas o constreñidas. El trastorno del comportamiento puede manifestarse por un retraimiento apático o una actividad grotesca. Se caracteriza por síntomas positivos o negativos. Aunque no se trata de un trastorno cognitivo, la esquizofrenia suele producir alteraciones de esta índole, tales como pensamiento concreto y procesamiento anómalo de la información^{2,3}.

La esquizofrenia es considerada un problema de salud pública de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS); para el inicio del siglo XXI 45 millones de personas mayores de 15 años habían padecido algún tipo de cuadro esquizofrenicoide y 25 millones tenían diagnóstico establecido de esquizofrenia; este diagnóstico representa cerca del 50% de todas las hospitalizaciones psiquiátricas a nivel mundial. En México las cifras son del 1 al 2% de la población con este diagnóstico, lo que da un poco más de 2 millones con este problema³.

La edad de inicio varía entre los 15 y los 35 años, y alrededor del 50% de los casos se presentan antes de los 25 años de edad. La prevalencia es mayor en población de origen hispano y negra que en población blanca. Más del 40% de los pacientes afectados de esquizofrenia tienen abuso de drogas y alcohol, y el suicidio se presenta en el 10% de los casos⁴.

La etiología es multifactorial con factores genéticos, neuroestructurales, neurobioquímicos y ambientales, actuando en un cerebro inmaduro; predomina en ellos el estrés como un iniciador de los cuadros^{5,6}.

Existen varias hipótesis neuroquímicas para su desarrollo: un incremento en la actividad dopaminérgica del sistema

límbico a lo que se denomina *síntomas positivos* y una disminución de la misma actividad en los lóbulos frontales (a lo que se denomina *síntomas negativos*) y está implicado tanto el aumento como el déficit de dopamina. Otro neurotransmisor involucrado es la noradrenalina, que produce aumento en la sensibilización a los estímulos sensoriales. También la disminución en GABA da aumento en la actividad de la dopamina. En la esquizofrenia crónica se ha encontrado alteraciones en la serotonina. La hipofunción del receptor de glutamato es otra alteración frecuentemente encontrado. En resumen, es un desorden de receptores o de aumento o descenso en neurotransmisores^{4,7,8}.

Los criterios diagnósticos se basan en el DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), en el que es un diagnóstico fenomenológico basado en la observación y descripción del paciente. Todos los componentes del examen mental muestran alteraciones⁷:

- A. Función global. El grado de actividad del paciente disminuye o no alcanza el nivel esperado
 - B. Contenido del pensamiento. Es anómalo
 - C. Forma del pensamiento. Es ilógica
 - D. Percepción: distorsionada (alucinaciones, sobre todo auditivas)
 - E. Afecto: anómalo
 - F. Sentido de lo propio: alterado (incapacidad para diferenciar la realidad interna de la externa)
 - G. Volición: alterada (impulsivo o motivación inadecuados y ambivalencia marcada)
 - H. Función interpersonal: anómala (retraimiento social y despegamiento emocional, agresividad, hostigamiento sexual)
 - I. Conducta psicomotora. Anómala o modificada (agitación frente al retraimiento, gesticulación, adopción de posturas grotescas, rituales, catatonia)
 - J. Cognición: alterada (concreción, inatención, procesamiento anómalo de la información)
- A) Síntomas característicos: de acuerdo con manual DSM-IV-TR, se quieren dos o más de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un mes o menos si ha sido tratado con éxito:

- 1) Ideas delirantes
 - 2) Alucinaciones
 - 3) Lenguaje desorganizado
 - 4) Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
 - 5) Síntomas negativos (aplanamiento afectivo, alogia, abulia)
- B) Disfunción social/laboral: una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno o existe fracaso en alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral.
- C) Duración: persisten datos de la alteración al menos 6 meses y al menos un mes con el criterio de A.
- D) Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo: se descartan debido a que (1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto recurrente con los síntomas de la fase activa; 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.
- E) Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: el trastorno no es debido a los efectos directos de alguna sustancia o a la presencia de alguna enfermedad.
- F) Relación con otro trastorno en desarrollo: si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia solo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos un mes.

En relación con el criterio A solo se requiere de un síntoma si las ideas delirantes son extrañas o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.

Pruebas de laboratorio y psicológicas⁷⁻⁹:

Electroencefalograma: por lo general es normal y solo algunos pacientes muestran una actividad alfa reducida y ondas theta y delta aumentadas.

Estudios con potenciales evocados: hay hipersensibilidad inicial a la estimulación sensorial con supresión compensatoria posterior del procesamiento de información en los centros corticales superiores.

Estudios inmunológicos: se ven linfocitos atípicos y descenso de linfocitos natural killer.

Estudios endocrinológicos: algunos pacientes tienen disminución de la hormona luteinizante y de la hormona folicestimulante, menor respuesta a la prolactina y a la hormona del crecimiento, así como a la ACTH y a la hormona liberadora de tirotropina.

Pruebas neuropsicológicas: la prueba de apreciación temática y la prueba Rorschach muestran respuestas extrañas.

Es importante recalcar que las pruebas no se toman como elemento de diagnóstico esquizofrénico, sino que sirven para descartar otras patologías.

Neuropatología: se han descrito disminución del número de neuronas, aumento de gliosis y desorganización de la

arquitectura neuronal. Las anomalías en ganglios basales y cerebelo contribuyen a explicar los trastornos motores.

Tomografía computarizada: atrofia cortical en el 10-35% de los pacientes, dilatación de ventrículos laterales y del tercer ventrículo en el 10-50%. También se observa atrofia de vermis cerebelosa y disminución de la densidad radiológica del parénquima cerebral.

Resonancia magnética: los ventrículos aumentados, volumen reducido de hipocampo, cuerpo amigdalino y circunvolución parahipocámpica. El volumen límbico reducido se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.

Tomografía por emisión de positrones: disminuye el metabolismo en los lóbulos frontal y parietal, aumenta de forma relativa el metabolismo posterior y se observa una lateralidad anómala.

Flujo sanguíneo cerebral: disminución del flujo sanguíneo frontal en reposo, aumento del flujo sanguíneo parietal y descenso del flujo sanguíneo cerebral total. En términos generales es mayor la disfunción en los lóbulos frontales.

Tratamiento

El tratamiento de la esquizofrenia se divide según los estadios o fases del trastorno en fase pre-psicótica o prodrómica, en primer episodio psicótico, esquizofrenia persistente o recurrente (incluyendo prevención y tratamiento de las recaídas), terapia de mantenimiento y el tratamiento de la esquizofrenia refractaria¹⁰⁻¹⁶.

Pronóstico

Se ha descrito una regla laxa de tercios: alrededor de un tercio de los pacientes lleva una vida casi normal, otro tercio experimente síntomas importantes pero puede vivir dentro de la sociedad y el tercio restante presenta alteraciones importantes y requiere hospitalizaciones frecuentes; de este último tercio un 10% precisa ingreso prolongado en hospital psiquiátrico. El pronóstico de las mujeres es más favorable que el de los hombres¹⁰⁻¹⁶.

Material y método

El propósito de esta revisión es el análisis de la literatura de 2006 a 2011 en relación con el manejo en el primer episodio psicótico, para lo cual se realizó una búsqueda en las bases de datos de "ScienceDirect" y "EBSCO" en idioma español e inglés y con al menos una de las palabras clave: esquizofrenia, primer episodio psicótico y tratamiento. Se utilizaron solo los artículos que estaban en extenso, por lo tanto no se consideraron los resúmenes (abstracts).

La tabla de valoración de acuerdo con el *Centre for Evidence-Based Medicine* de Oxford consistió en:

Grado de recomendación:

- A. Extremadamente recomendable
- B. Recomendación favorable
- C. Recomendación favorable, pero no concluyente
- D. Ni se aprueba ni se recomienda (no hay evidencia de daño o beneficio del tratamiento)

Tabla 1 Nivel de calidad de la evidencia científica

Nivel	Fuerza de la evidencia	Tipo de diseño	Condiciones de la rigurosidad científica
I	Adecuada	Meta-análisis de Ensayo clínico controlado (ECA)	Análisis de datos individuales de los pacientes por meta-regresión y meta-análisis. Excelente calidad de los estudios
II	Adecuada	ECA de muestra grande	Estudio multicéntrico, con buena evaluación del poder estadístico y buena calidad del estudio
III	Buena a regular	ECA de muestra pequeña	Buena evaluación del poder estadístico y buena calidad del estudio
IV	Buena a regular	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes con el tiempo, multicéntrico, buena calidad del estudio
V	Regular	Ensayo retrospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos, buena calidad del estudio
VI	Regular	Estudios de cohorte	Multicéntrico con buena calidad del estudio y con apareamiento
VII	Regular	Estudios de casos y controles	Multicéntrico, con buena calidad del estudio
VIII	Pobre	Series clínicas no controladas Estudios descriptivos (vigilancia epidemiológica, encuestas, registros, bases de datos) Comités de expertos Conferencias de consenso	Multicéntrico
IX	Pobre	Anécdotas o casos únicos	Ninguna

Las definiciones de los niveles de evidencia fueron de la *Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica (AATM)* (tabla 1).

Resultados

Se seleccionaron 50 artículos, el mayor número fue del año 2009 con 12 artículos (24%) y de 2010 y 2011, cada año con 10 artículos (20%), 8 artículos del año 2008 (16%), 5 (10%) del año 2006 y 4 (8%) del año 2012. Del total, 21 artículos (42%) fueron de países europeos, 18 (36%) artículos de Estados Unidos, 9 artículos (18%) de Asia y 2 artículos (4%) de Australia.

Veintitrés artículos (43%) se refieren a tratamiento farmacológico y 27 artículos (54%) a diversas consideraciones asociadas, como biología molecular o genética o seguimiento de tratamientos por neuro-imagen.

Solo se encontró un artículo con nivel de evidencia I y grado de recomendación A. Y 12 artículos fueron de nivel de evidencia II, de los cuales 8 tuvieron recomendación A y 4 recomendación B, y en el nivel de evidencia III el resto de los artículos revisados que correspondían a 10, 9 de recomendación A y 1 de recomendación B.

De los 23 artículos seleccionados que se referían a tratamiento farmacológico, 18 tuvieron nivel de recomendación A (78%), y 5, nivel de recomendación B (22%).

De ellos se observó lo siguiente con respecto al uso de antipsicóticos de primera y segunda generación y agentes con actividad antagonista de receptores alfa-2 adrenérgicos:

De primera generación:

- Uso de haloperidol inyectable en un artículo (II B)
- Uso de haloperidol en tabletas: 4 artículos (II B)
- Uso de flufenazina inyectable en un artículo (II B)

De segunda generación:

- Uso de amisulprida en 3 artículos (II A)
- Uso de clozapina en un artículo (II A)
- Uso de olanzapina en 5 artículos (II A)
- Uso de quetiapona en 3 artículos (II A)
- Uso de risperidona inyectable en 3 artículos (1 en II A, 2 en II B)
- Uso de risperidona en tabletas en 5 artículos (4 son II A, 1 es II B)
- Uso de ziprasidona en 3 artículos (2 son IIA, 1 es II B)

Antagonistas de receptores adrenérgicos (artículo I A)

Discusión

El tratamiento del primer episodio psicótico (PEP) incluye: mejor educación acerca de la salud mental, mayor capacitación en los servicios de salud de primer nivel y mayor responsabilidad de la Psiquiatría pública y privada para los posibles casos.

Los sistemas de educación comunitarios deben ser desarrollados para mejorar el entendimiento de como los trastornos psicóticos pueden presentarse en una persona sana y cómo se puede buscar y obtener asesoramiento, apoyo y tratamientos efectivos.

Un alto índice de sospecha y una evaluación por un experto deben considerarse como probable primer episodio psicótico.

El tratamiento inicial debe ser proporcionado de forma externa o en casa de ser posible. Tal medida puede minimizar el trauma, el trastorno y la ansiedad del paciente y la de su familia, quienes usualmente están mal informados acerca de la enfermedad mental y tienen miedos y prejuicios acerca del manejo psiquiátrico intrahospitalario. Este último está indicado si existe riesgo de autoagresión, si el nivel de apoyo comunitario es insuficiente o si la crisis es demasiada para que la familia la maneje.

El tratamiento intrahospitalario debe ser proporcionado, por lo menos en un ambiente, lo menos restrictivo posible. Dependiendo de la fase y del estadio de desarrollo de la enfermedad, las unidades intrahospitalarias óptimas deben estar enfocadas, ser relativamente pequeñas en tamaño y proveer el personal adecuado, de forma que, si es posible, se guarde relación 1:1 en el cuidado de pacientes agitados, alterados o con riesgo suicida, sin la necesidad de secciones cerradas de la unidad o el aislamiento del paciente.

Los tratamientos farmacológicos deben ser iniciados con extrema precaución en pacientes vírgenes al tratamiento para producir el menor daño, mientras se logra el máximo beneficio. Las estrategias adecuadas incluyen el inicio gradual, con información detallada, de dosis bajas de antipsicóticos. Los cuidados de enfermería calificados, un ambiente seguro y de apoyo, y dosis regulares de benzodiazepinas, son esenciales para aliviar la agitación, el insomnio, y las alteraciones del comportamiento secundario a la psicosis, mientras los antipsicóticos logran su efecto.

En la evaluación inicial deben ser considerados estudios diversos, como la tomografía axial computarizada, la evaluación neurocognitiva, el examen neurológico para evaluar algún trastorno del movimiento, el electrocardiograma, el cálculo de índice de masa corporal y la glucosa sérica.

El tratamiento de primera elección son los antipsicóticos atípicos, basados en el hecho de su mejor tolerabilidad y al reducido riesgo de disquinesia tardía. A largo plazo el riesgo-beneficio, puede cambiar para algunos pacientes, por ejemplo, si el paciente aumenta de peso o si tiene efectos sexuales a causa del uso de estos fármacos, y en estos casos se debe considerar un antipsicótico típico.

En nuestra revisión, la olanzapina y la risperidona fueron los antipsicóticos de segunda generación más usados (evidencia II A)

La adición de agentes farmacológicos con actividad antagonista alfa-2-adrenérgica parece mejorar la eficacia de los antagonistas D2 por la reducción de síntomas negativos (evidencia I A), siendo los más usados: mirtazapina (30 mg/día) y mianserina (dosis de 15 y de 30 mg/día).

El haloperidol en tabletas fue el antipsicótico de primera generación más usado (evidencia IIA).

La mejoría clínica es más evidente con manejos de 4-8 semanas (evidencia II A).

Las intervenciones psicosociales, así como la terapia cognitivo-conductual, son componentes importantes de la intervención temprana, proporcionando las bases humanísticas para el cuidado continuo, previniendo y resolviendo las consecuencias secundarias de la enfermedad y promoviendo

la recuperación. La terapia cognitivo conductual puede ser útil para el manejo de los trastornos depresivos, ansiosos y el uso de sustancias, así como para mejorar el apego al tratamiento. Los familiares y, en la medida de lo posible, otros miembros de la red de apoyo social, deben ser debidamente capacitados acerca de la naturaleza del problema, del tratamiento y del pronóstico. Si existieran recaídas frecuentes o una recuperación lenta, una intervención de apoyo más intensiva y prolongada para los familiares sería necesaria.

En relación con creencias familiares en la revisión se confirmaron 3 hipótesis (evidencia IIA): los chinos tienen creencias religiosas y supersticiosas más hacia las causas y prefieren el uso de la medicina alternativa. Los europeos en especial los británicos, enfatizan más en las creencias internas (causas biológicas y psicológicas) y en asociación a factores externos (sociológicos).

La tasa de abandono del tratamiento psicosocial es del 13% (evidencia IIA) mucho menor al abandono en los tratamientos farmacológicos, por lo que deben ser considerados como parte del programa integral en el manejo de la esquizofrenia.

Si la recuperación es lenta y la remisión no ocurre a pesar de la buena adherencia terapéutica a dos fármacos antipsicóticos, incluyendo un atípico durante por lo menos seis semanas de tratamiento cada uno, el uso temprano de la clozapina y de la terapia cognitivo-conductual debe ser considerado.

El uso temprano de clozapina debe también ser considerado si el riesgo suicida es elevado y persistente.

Intervenciones farmacológicas para el tratamiento y manejo de la esquizofrenia durante el primer episodio psicótico en el segundo y tercer nivel de atención

Primer episodio psicótico no afectivo

El paciente debe ser evaluado durante un período de observación de 24 a 48 horas sin usar antipsicóticos, pero si benzodiazepinas para tratar la ansiedad y las alteraciones del sueño. En pacientes nunca tratados con antipsicóticos se recomienda iniciar el fármaco a la mitad de la dosis terapéutica. Los antipsicóticos se indican tratando de disminuir el riesgo de síntomas extrapiramidales a corto y largo plazo. (Evidencia II A)

Después del inicio del antipsicótico atípico, se va aumentando hasta la dosis objetivo que en general es de risperidona 2 mg, olanzapina 10 mg, quetiapina 300 mg, amisulprida 400 mg, por lo general en un plazo de 7 días y se mantiene durante las siguientes 3 semanas. Si no hay respuesta se aumenta la dosis en las siguientes 4 semanas a 4 mg de risperidona, 20 mg de olanzapina, 800 mg de quetiapina y 800 mg de amisulprida. Si hay respuesta, se puede continuar el tratamiento por 12 meses y si el cuadro remite, se reduce gradualmente durante algunos meses bajo estrecha vigilancia.

Si se presentan efectos secundarios, se puede cambiar a antipsicóticos típicos. Si todavía no hay respuesta se cambia a otro antipsicótico atípico y se valora a los 6 a 8 semanas. Si la sintomatología persiste se agrega clozapina o algún preparado atípico como la risperidona en forma inyectable. El uso de antipsicóticos típicos de depósito a dosis bajas es

una última opción de tratamiento, por la baja tolerabilidad, mayor restricción y estigma asociado. (Evidencia II B)

En la revisión en ninguno de los estudios se señaló cuáles fueron los criterios que cada grupo de trabajo tomó en cuenta para la hospitalización o los requisitos para el manejo ambulatorio de los pacientes, y la mayoría de los estudios estuvieron entre 4 a 8 semanas de manejo.

Primer episodio psicótico esquizoafectivo

El paciente debe ser evaluado durante un periodo de observación de 24 a 48 horas sin usar antipsicóticos, pero si benzodiazepinas para tratar la ansiedad y las alteraciones del sueño.

Si se determina el episodio como de tipo maniaco, es preciso iniciar manejo con un estabilizador del estado de ánimo junto con un antipsicótico atípico a dosis bajas. Si no hay respuesta se debe cambiar a otro antipsicótico atípico.

Si el episodio es de tipo depresivo, iniciar con dosis bajas de antipsicótico atípico y antidepresivo del tipo de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Si el paciente muestra respuesta adecuada, se debe continuar con el esquema establecido durante 12 meses y discontinuarse de forma gradual.

En caso de que el episodio sea ciclotímico o el paciente tenga historial familiar de bipolaridad, se agrega un estabilizador del estado de ánimo. En caso de que no muestre respuesta se cambia a otro antipsicótico atípico. En caso de que no exista respuesta al inhibidor de recaptura de serotonina, se cambia a un inhibidor selectivo de la recaptura de noradrenalina.

Si los pacientes persisten sin responder, se debe intentar con un antidepresivo tricíclico y si todavía se presenta falla en la respuesta considerar el uso de terapia electroconvulsiva.

Conclusiones

La esquizofrenia es un problema importante de salud pública a nivel mundial y en la República Mexicana.

La revisión muestra que no son demasiadas las publicaciones recientes sobre el tema y que es necesario precisar aún más los criterios para hospitalización, así como los criterios exactos de inclusión para cada fármaco, aclarando bien si el primer episodio psicótico del paciente o de la paciente es no afectivo o afectivo.

Resulta muy interesante el que la adición de agentes con actividad antagonista alfa 2 mejora la eficacia de los antagonistas D2 por reducción de los síntomas negativos.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chinchilla MA. Las esquizofrenias: sus hechos y valores clínicos y terapéuticos. 1.^a ed. Barcelona: Elsevier-Doyma; 2007.
2. Postel J, Quérel C. Historia de la Psiquiatría. 1.^a ed. México: Fondo de Cultura Económica; 2001.
3. Sadock BJ, Sadock V. Manual de bolsillo de Psiquiatría Clínica. 4.^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
4. Chamorro-García L. Guía de manejo de los trastornos mentales en atención primaria. 4.^a ed. Barcelona: Ars Medica; 2006.
5. Tasman A, Kay J, Lieberman JA. Psychiatry volumen 2. 2.^a ed. John Wiley and Sons, Ltd. (NY); 2004.
6. Hoffman L. Fundamentos de la Terapia Familiar: un marco conceptual para el cambio de sistemas. 2.^a ed. México: Fondo de Cultura Económica; 2009.
7. Ruiz Chow AA, Alviso de la Serna. Enfermedades crónico-degenerativas y trastornos del estado de ánimo: comorbilidad, diagnóstico y tratamiento. 1.^a ed. México: Grapondi de México; 2009.
8. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán". Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias. 6.^a ed. México: McGraw Hill; 2010.
9. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Texto Revisado). 4.^a ed. España: Elsevier-Masson; 2003.
10. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10.^a ed. Canadá: Canadian Institute for Health Information; 2009.
11. Castella S. Psiquiatría para médicos no psiquiatras. 1.^a ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2011.
12. Fauci A. Harrison: Principios de Medicina Interna volumen II. 17.^a ed. México: Mc Graw Hill Editores; 2008.
13. Brailowsky, Simón, Donald G. Stein y Bruno Will. El cerebro averiado: plasticidad cerebral y recuperación funcional. 2.^a ed. México: FCE, CONACyT (Colec. Ciencia y Tecnología); 1998.
14. Bermazhon PC, Hwang MY. Esquizofrenia y patologías comorbidas: diagnóstico y tratamiento. 1.^a ed. España: Masson Doyma; 2003.
15. De la Fuente. Ramón. Psicología Médica. 2.^a ed. México: Fondo de Cultura Económica (Colec. Psicología, Psiquiatría y Psicoanálisis); 1992.
16. Pasantes, Herminia. De Neuronas, emociones y motivaciones. 2.^a ed. México: FCE, SEP, CONACyT (Colec. La Ciencia para Todos; 158); 2002.



ELSEVIER



Medicina e
Investigación

www.elsevier.es/rmi



ARTÍCULO ORIGINAL

El género, un factor determinante en el riesgo de somnolencia



H.M. Tlatoa-Ramírez*, H.L. Ocaña-Servín, M.L. Márquez-López,
J. Bermeo-Méndez y A.F. Gallo-Avalos

Centro de Medicina de la Actividad Física y el Deporte (CEMAFyD), Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMEX), Toluca, Estado de México, México

Recibido el 9 de junio de 2014; aceptado el 20 de junio de 2014
Disponible en Internet el 25 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Somnolencia;
Género;
Escala de Epworth

Resumen Los trastornos del sueño constituyen un grupo numeroso y heterogéneo de procesos. A nivel mundial se estima que la prevalencia de trastornos del sueño oscila entre 35 y 45% de la población adulta mayor de 18 años. Estudios previos realizados en la Cd de México han demostrado una somnolencia excesiva diurna en el 18%, de los cuales 19% fueron mujeres y 17% hombres por lo que el objetivo de este proyecto es detectar en una población adulta del valle de Toluca, el riesgo de somnolencia.

Métodos: Se empleó un instrumento validado: escala de somnolencia de Epworth que tiene por objeto evaluar la magnitud de la somnolencia diurna frente a ocho situaciones de la vida diaria.

Resultados: De los 227 sujetos analizados, se encontró que 76 de ellos (33.4%): 44 hombres (19.4% del total) y 27 mujeres (11.9% del total) tenían somnolencia excesiva. Se dividió a la población en dos grupos: mayores o iguales a 50 años de edad y 49 años o menos. Al comparar el riesgo Hombre-Mujer se encontró un valor de O.R. de 4.1 en los hombres de 50 años o más, mientras que en el género femenino fue de 1.0. Al establecer una separación con los sujetos que tenían entre 9 y 11 puntos de la escala de Epworth, se demostró que el riesgo seguía siendo elevado en OR = 4.0

Conclusiones: En la población estudiada el género masculino tiene un riesgo cuatro veces mayor que la mujer de presentar somnolencia excesiva diurna.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Sleepiness;
Male or female;
Epworth scale

Gender. A significant factor in the risk of drowsiness

Abstract Sleep disorders constitute a large and heterogeneous group of processes. It is estimated that the overall prevalence of sleep disorders is between 35%-45% of the adult population

* Autor para correspondencia. Centro de Medicina de la Actividad Física y el Deporte. Av. Eduardo Monroy Cárdenas s/n. Col. San Buenaventura, Toluca, Estado de México, México. CP 50110.

Correo electrónico: heclatoarmz@hotmail.com (H.M. Tlatoa-Ramírez).

over 18 years old. Previous studies in Mexico City have shown excessive day time sleepiness in 18% of the population (19% in females and 17% in males). The aim of this study is to determine the risk of drowsiness in an adult population of Toluca valley.

Method: The Epworth sleepiness scale, a validated instrument for assessing the magnitude of daytime sleepiness, was used to compare to eight situations of daily life.

Results: Of the 227 subjects analyzed, it was found that 76 (33.4%) of them: 44 males (19.4% of total) and 27 females (11.9% of total) had excessive sleepiness. The population was divided into two groups: those greater than or equal to 50 years of age and 49 years or less. Comparing the male-female risk, an OR value of 4.1 was found in males 50 years and over, while in females it was 1.0. When the subjects who had between 9 and 11 points on the Epworth scale were separated, it still showed an OR=4.0.

Conclusions: In the population studied, males have a four times greater risk than females of presenting with excessive daytime drowsiness.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

Los trastornos del sueño constituyen un grupo muy numeroso y heterogéneo de procesos. La clasificación se ha ido modificando en este inicio del siglo XXI y agrupa más de 90 patologías. A nivel mundial se estima que la prevalencia de trastornos del sueño oscila entre 35 y 45% de la población adulta mayor de 18 años. Se ha considerado que en México la prevalencia sea similar a la internacional por lo que alrededor de 1 de cada 3 mexicanos tiene algún trastorno del sueño y la mayor parte de ellos, no recibe tratamiento médico ya sea por desconocimiento de estos problemas por parte del personal de salud o por insuficientes centros de atención de los mismos. Los diagnósticos más frecuentes son la somnolencia excesiva diurna por insuficiencia crónica del sueño o bien por la presencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), el segundo diagnóstico más frecuente es el insomnio y posteriormente las alteraciones del ritmo circadiano del sueño y las parasomnias¹⁻³. De acuerdo a la clasificación de los trastornos del sueño-vigilia del DSM V se han agrupado en 10 trastornos o grupos de trastornos:

1. Trastornos de insomnio
2. Trastornos de hipersomnolencia
3. Narcolepsia
4. Trastornos relacionados con la respiración
5. Trastornos del ritmo circadiano
6. Trastornos conductuales del sueño REM
7. Trastornos del despertar del sueño No-REM
8. Trastornos de pesadillas
9. Síndrome de piernas inquietas
10. Trastornos del sueño inducidos por sustancias o medicamentos

En resumen el dormir es un estado fisiológico y recurrente que se caracteriza por:

- a) Disminución de la sensibilidad a los estímulos externos y relativa inmovilidad.

- b) Cubre una actividad cerebral organizada, compleja y heterogénea.
- c) Sus funciones reparadoras parecen ser numerosas y variadas.
- d) Estar en aquel reposo que consiste en la inacción o suspensión de los sentidos y de todo movimiento voluntario.

La mejor manera de tener un sueño normal y evitar el presentar alguna de las alteraciones englobada en los trastornos del sueño-vigilia, es con una higiene adecuada del dormir, por lo que las medidas de higiene del sueño son una serie de recomendaciones acerca de conductas y hábitos deseables, así como modificaciones de las condiciones ambientales y otros factores relacionados, encaminados a mejorar la calidad del sueño de las personas que ya padecen de un trastorno del sueño como el insomnio, o que pueden emplearse como medidas para prevenir una alteración del sueño. Aunque no existe un consenso mundial acerca de cuáles deben ser estas medidas de higiene del sueño y algunas de estas medidas se traslapan con algunas formas de tratamiento conductual no farmacológico, de forma general podemos considerar las siguientes⁴⁻⁸:

Recomendaciones de higiene del sueño (basado en Mastin et al., 2006)

- Evitar realizar siestas prolongadas (> 1 h) durante el día
- Acostarse a dormir a una misma hora todos los días
- Despertarse todos los días a la misma hora
- Evitar hacer actividad física vigorosa antes de dormir
- Evitar consumir alcohol, cigarro y bebidas con cafeína (café, té, chocolate, refrescos de cola o bebidas energéticas) al menos 4 horas antes de dormir
- Evitar realizar actividades sensorialmente muy estimulantes antes de acostarse (video juegos, internet, televisión)
- Evitar irse a acostar si está estresado, ansioso, enojado o preocupado
- No utilizar la cama para otras actividades: leer, estudiar, comer, trabajar, etc.
- Dormir en una cama confortable
- No realizar trabajo importante minutos antes de irse a dormir: trabajo, tareas, estudio

Evitar pensar sobre actividades del día u organizar y planear sus actividades futuras mientras trata de dormir
 Dormir en una habitación con baja iluminación y poco ruido ambiental

La eficacia de las medidas de higiene del sueño como tratamiento de entidades como el insomnio se ha demostrado en algunos estudios en los que se observa un efecto positivo al acortar su latencia y mejorar su calidad en pacientes con insomnio. Sin embargo, debido a que aún no se cuenta con evidencia suficiente, la Academia Americana de Medicina del Sueño, aun no la recomienda como medida única para el manejo del insomnio, pero sí como una importante medida adyuvante en su manejo. Sin embargo, más allá de sus efectos terapéuticos, en el futuro valdrá la pena estudiar el papel de dichas medidas en la prevención de futuros trastornos del sueño y por ende en sus consecuencias. Por el momento la evaluación de los hábitos de higiene del sueño en las personas, por ejemplo, mediante el índice de higiene del sueño, predice o refleja de forma excelente su calidad, por lo que es muy utilizada en los estudios clínicos⁹⁻¹⁵.

La higiene del sueño estudia, entre otros aspectos, el efecto que ejercen determinados factores ambientales (luz, ruido, temperatura, etc.) y factores relacionados con la salud (nutrición, práctica de ejercicio físico y consumo de determinadas sustancias) sobre la calidad del sueño. Se conoce, por ejemplo, que la exposición al ruido o las temperaturas extremas provocan efectos negativos sobre la arquitectura del sueño. El tipo de nutrición tiene también efectos sobre su calidad; por ejemplo, la vitamina B, el calcio y el triptófano favorecen el sueño. El consumo excesivo de alcohol, cafeína y nicotina altera también la arquitectura del sueño; lo mismo sucede con muchos de los hipnóticos, por ejemplo, los barbitúricos y las benzodiazepinas^{4,10,16}.

En la vida moderna (sobre todo en poblaciones urbanas) el papel del sueño ha quedado relegado y el tiempo destinado a dormir ha ido disminuyendo a lo largo de los años. Para muchos, en el fondo el periodo de sueño es visto como una pérdida de tiempo (especialmente entre los jóvenes). Es común que estos consuman diversas sustancias (café, bebidas energéticas, tabaco, alcohol, etc.) que de una u otra forma afectan la fisiología del sueño normal. Esto, aunado a una serie de malos hábitos de sueño (consumir café, alcohol o fumar por la noche, horarios de sueño irregulares, malos hábitos dietéticos, sedentarismo, estudiar durante la madrugada, uso nocturno de dispositivos tecnológicos, etc.), se ha reflejado en que un gran porcentaje de jóvenes en todo el mundo refieran una mala calidad del sueño. Hoy sabemos que las consecuencias de una mala calidad del sueño van más allá de un simple malestar, somnolencia o bajo rendimiento escolar; la hipertensión, la obesidad, la diabetes, diversas enfermedades cardio y cerebrovasculares, depresión, etc., son solo algunas de las patologías que a largo plazo se observan con mayor frecuencia en personas con trastornos del sueño. La importancia de la atención a los trastornos del sueño que sufren los jóvenes radica en que la mayor parte de estos trastornos ocurren como consecuencia de factores externos o malos hábitos, que por lo tanto son potencialmente modificables.

El insomnio es el trastorno del sueño con mayor prevalencia en la población en general y es comúnmente encontrado

en la práctica médica. Está definido como la percepción subjetiva de dificultad para iniciar el sueño, duración, consolidación o calidad, que ocurre a pesar de oportunidad adecuada para dormir y que resulta en cierta forma de desbalance durante el día. El insomnio es primariamente diagnosticado en la evaluación clínica por medio de la historia del sueño con detallada historia médica en especial de sustancias que ingiere y posterior valoración psiquiátrica¹⁷. La historia clínica ayuda a establecer el tipo y la evaluación del insomnio, factores contribuyentes e identificación de co-morbilidades médicas, sustancias y/o condiciones psiquiátricas.

Instrumentos que son útiles para la evaluación y el diagnóstico diferencial del insomnio incluyen cuestionarios autorrealizados, registros de sueño en casa, listas de síntomas, pruebas de valoración psicológica y entrevistas al compañero de cama.

Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Esta entidad es la que ha fijado la atención de la comunidad médica en los trastornos del sueño ya que ha representado un verdadero problema de salud pública y ha generado la creación de empresas destinadas a venta de equipo para contrarrestarla. La Academia Americana de Medicina del Sueño define al SAOS como una enfermedad que se caracteriza por episodios repetitivos de obstrucción total (apnea) o parcial (hipopnea) de la vía aérea superior durante el dormir. Esos eventos a menudo ocasionan disminución de la saturación sanguínea de oxígeno y normalmente terminan en un breve despertar (alertamiento o microdespertar).

Por definición, los eventos de apnea e hipopnea tienen una duración mínima de 10 segundos, aunque la mayoría tienen duración entre 10 y 30 segundos y de vez en cuando pueden prolongarse por más de un minuto. Los eventos respiratorios (apneas o hipopneas) pueden ocurrir en cualquier etapa del sueño; sin embargo, son más frecuentes en sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y en las etapas N1 y N2 de sueño No MOR¹⁸. El SAOS se ha definido en resumen como un cuadro de somnolencia excesiva diurna, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía respiratoria superior durante el sueño. Es un problema de salud pública no solo por su elevada prevalencia, sino también por los diversos daños a la salud que ocasiona ya que asocia a una mala calidad de vida, accidentes vehiculares, accidentes laborales y domésticos, síntomas depresivos y de ansiedad, además de enfermedades cardiovasculares, lo que ha obligado al médico a identificar a los pacientes subsidiarios de tratamiento¹⁹. El SAOS acompaña a la epidemia actual de obesidad y tiene gran impacto sobre los sistemas de salud. En los Estados Unidos de Norteamérica se gastan 3.4 billones de dólares anuales solo en servicios médicos para atención del SAOS, además origina pérdidas indirectas por ausentismo laboral y accidentes²⁰⁻²³.

En varios estudios a nivel internacional se ha descrito una prevalencia del 3% en mujeres y 4% en hombres a nivel mundial. En Latinoamérica los síntomas relacionados al SAOS en personas mayores de 40 años son frecuentes; la prevalencia de ronquido habitual es del 60%, de somnolencia excesiva

diurna es de 16% y de apneas observadas durante el sueño de 12%^{19,24}. En la Ciudad de México, a través de cuestionario y poligrafía respiratoria se estimó una prevalencia de SAOS de 2.2% en mujeres y 4.4% en hombres²⁵.

Las características craneofaciales propias de cada etnia o grupo racial confieren diferentes riesgos de desarrollar SAOS. En Estados Unidos, la prevalencia de SAOS entre la población latina es mayor (hasta 16%) en comparación con la raza aria y similar a la que presentan los afroamericanos. Las alteraciones anatómicas craneofaciales como retrognatia, micrognatia, macroglosia y paladar ojival que acompañan a problemas congénitos como la trisomía 21, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Crouzón, síndrome de Marfán y secuencia de Pierre-Robin confieren una estrechez intrínseca a la faringe favoreciendo el colapso^{23,25}. La diabetes mellitus tipo 2, la acromegalia, el hipotiroidismo, el síndrome de Cushing y el hiperandrogenismo son las endocrinopatías que se asocian al desarrollo de SAOS^{21,25}.

La relación entre SAOS y la obesidad es probablemente un importante factor mediador en la investigación emergente que une SAOS y otras enfermedades crónicas, como la enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes mellitus, en todos los grupos de edad. La comprensión de este vínculo puede aumentar las posibilidades para el desarrollo de intervenciones de tratamiento eficaces para SAOS y la obesidad. La evidencia reciente, ha sugerido que la presencia de una alteración en el sueño puede afectar a la respuesta a la actividad física/ejercicio, ya sea aguda o crónica. Esto puede tener implicaciones no solo en cuanto a la efectividad de la actividad física/ejercicio como una intervención, sino que también puede ayudar a servir como una herramienta de pronóstico para la identificación de las personas en mayor riesgo de SAOS u otras afecciones crónicas.

Los trastornos del sueño son ahora considerados un problema de salud pública por:

- efectos nocivos a corto y largo plazo
- afectan individuos de todas las edades
- incrementan el riesgo de sufrir accidentes vehiculares y laborales
- presentar daño cardiovascular, deterioro cognitivo, obesidad, diabetes mellitus y mala calidad de vida

En México en la segunda década del siglo XXI, existe aún retraso considerable en la formación de recursos humanos especializados en el área, y no se ha formalizado ni acreditado la especialidad en Medicina del Dormir, y la agenda contempla en los años venideros: el elevar el interés y el conocimiento sobre los trastornos del dormir en la población, el personal de salud y las instancias gubernamentales e incrementar los proyectos de investigación sobre los trastornos del dormir, así como fomentar un programa de prevención y atención de los trastornos del dormir. Estudios previos realizados en la Cd de México han demostrado una prevalencia de insomnio crónico en el 35% de los sujetos estudiados en las clínicas del sueño del INER o del Hospital General de México, correspondiendo el 42% a las mujeres y el 26% a los hombres, una prevalencia de SAOS de 3.2%, una somnolencia excesiva diurna en el 18% de los cuales 19% fueron mujeres y 17% hombres y un uso de sedantes para dormir en el 5.8% de las poblaciones estudiadas, por lo que el objetivo de este proyecto es mediante la aplicación del

cuestionario validado de Epworth detectar en una población adulta del valle de Toluca, el riesgo de somnolencia y con ello la presencia de algún factor de riesgo que lleve a un posterior trastorno del sueño.

Métodos

Se empleó un instrumento validado que es la escala de somnolencia de Epworth que consta de un formato breve, distingue los trastornos del dormir caracterizados por somnolencia excesiva y tiene por objeto evaluar la magnitud de la somnolencia diurna frente a 8 situaciones de la vida diaria, otorgando puntaje de 0 a 3 para cada una de ellas. A diferencia de los sanos que obtienen un puntaje menor a 10, los pacientes tienen habitualmente puntajes sobre 12. Previa autorización en la hoja de consentimiento informado se procedió a aplicar la escala a una población de 228 participantes en el estudio.

Resultados

Se analizaron 228 encuestas, 1 fue descartada por llenado incompleto. De ellos, 95 fueron mujeres y 132 hombres, lo que corresponde a los 227 sujetos estudiados, 41.8% género femenino y 58.2% género masculino. La edad promedio fue de 34.5 ± 15.5 años con un rango de 11-76 años.

De los 227 sujetos analizados, se encontró que 76 de ellos (33.4%):44 hombres (19.4% del total) y 27 (11.9% del total) mujeres tenían somnolencia excesiva.

Se dividió a la población en dos grupos por la mayor frecuencia de alteraciones del sueño-vigilia en mayores o iguales a 50 años de edad y 49 años o menos.

Al comparar el riesgo Hombre-Mujer se encontró un valor de odds ratio (OR) de 4.1 en los hombres de 50 años o más, mientras que en el género femenino fue de 1.0. Al establecer una separación con los sujetos que tenían entre 9 y 12 puntos de la escala de Epworth que para algunos autores son indicativos de algún grado de somnolencia, se demostró que el riesgo seguía siendo elevado en 4.0. Por otro lado al estudiar el comportamiento de la población como riesgo relativo (RR) se encontró un valor de 1.2 para el género masculino y de 1.5 para el género femenino.

No se encontraron diferencias en cuanto a medidas antropométricas en la población estudiada en lo referente a género que fuesen significativas. Tampoco se encontraron diferencias significativas al realizar la división de grupos entre somnolencia evidente y tendencia a somnolencia.

Discusión

La prevalencia de somnolencia diurna 33.4%, encontrada a través de la escala de Epworth fue similar a la reportada en otros estudios en población mexicana, así en el estudio que se llevó a cabo en personal de Hospital General de Cuautitlán "Gral. José Vicente Villada" se encontró una prevalencia de 32.9%^{24,25}. Lo que llama la atención es que tanto en este estudio del Hospital General de Cuautitlán como en el estudio PLATINO que fue diseñado para búsqueda de EPOC la mayoría de los sujetos que presentaban el problema pertenecían al género femenino, probablemente

porque en los dos casos el número total de sujetos eran de predominio femenino, en nuestro estudio, se tuvo una mayor participación del género masculino y se reporta un riesgo mucho más elevado para la presencia de somnolencia excesiva diurna, lo que va más acorde con los estudios de SAOS en donde la mayor parte de los sujetos pertenecen al género masculino.

La altura de la Cd de Toluca pudiera ser otro factor importante a tomar en cuenta ya que el valle está a 2,680 msnm (metros sobre el nivel del mar) y esto es un factor de hipoxia al estar por encima de los 2,500 msnm, y tener una presión de oxígeno de alrededor de 106 mm de Hg en el aire que entra en el movimiento de la inspiración a nivel de la tráquea, contra 150 mm de Hg en los sujetos que viven a nivel del mar, ya que la presión barométrica en el valle de Toluca es de alrededor de 550 mm de Hg contra 760 mm de Hg a nivel del mar. Esto da una mayor facilidad para la hipoxia en el estado del dormir y si a esto se agrega el ser del género masculino se tendrá una mayor tendencia a presentar somnolencia en el día como consecuencia de una masa tisular en términos generales, muy probablemente en especial en el cuello y lo anterior llevará a una mala higiene del sueño y a los resultados obtenidos. Sin embargo, serán necesarios un mayor número de estudios para poder corroborar estos datos.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Carrillo-Mora P, Ramírez-Perriz J, Magaña-Vázquez K. Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario. Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex. 2013;56(4):5-15.
- Ropper AH, Samuels MA. Adams and Victor's Neurology. En: Chapter 19: Physiology of sleep and sleep-wake mechanisms. Sleep and its abnormalities. 9.ª ed New York: Mc-Graw-Hill; 2011.
- Montes-Rodríguez CJ. Sueño y sobrevivencia neuronal. Tesis de Doctorado en Ciencias Biomédicas. Programa de Posgrado de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2009.
- Velayos JL, Paternain B. Medicina del sueño. En: Enfoque multidisciplinario. 1.ª ed España: Panamericana; 2009.
- Ayala-Guerrero F, Medina G, Guevara López UM. Trastornos del sueño. 1.ª ed México DF: Corinter (Coedición con INNCSMZ y Sociedad Mexicana de Cirugía); 2007.
- Hargens TA, Kaleth AS, Edwards ES, et al. Association between sleep disorders, obesity, and exercise: a review. Nat Sci Sleep. 2013;5:27-35.
- Kasper DL, et al. Harrison Principios en Medicina Interna. 16.ª ed México: McGrawHill; 2006.
- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med. 2008;4(5):487-504.
- Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al., Sleep Heart Health Study Research Group. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol. 2001;154(1):50-9.
- Vega-Peña EM. Calidad de sueño y cronotipo en relación con el desempeño académico en estudiantes de Medicina Tesis de la Facultad de Medicina de la UAEM; 2011.
- Manfredini R, Manfredini F, Fersini C, et al. Circadian rhythms, athletic performance, and jet lag. Br J Sports Med. 1998;32(2): 101-6.
- Carrillo AJ, Arredondo BF, Reyes ZM, et al. Síndrome de apnea obstructiva del sueño en población adulta. Neumol Cir Torax. 2010;69(2):103-15.
- Cáceres PG, Antinon M, Simonit M, et al. Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Rev Soc Perú Med Interna. 2008;180: 12-9.
- Grupo Español de Sueño. Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol. 2005;41 Suppl 4:3-4.
- Engleman HM, Douglas NJ. Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Thorax. 2004;59(7):618-22.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med. 2005; 353(19):2034-41.
- Shah N, Roux F. The relationship of obesity and obstructive sleep apnea. Clin Chest Med. 2009;30(3):455-65.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(9):1217-39.
- Bouscoulet LT, Vázquez-García JC, Muiño A, et al., PLATINO Group. Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. J Clin Sleep Med. 2008;4(6):579-85.
- Slater G, Steier J. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. J Thorac Dis. 2012;4(6):608-16.
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet. 1999;354(9188): 1435-9.
- Chica-Urzola HL, Escobar-Córdoba F, Eslava SJ. Validación de la escala de somnolencia de Epworth. Rev Salud Publica (Bogota). 2007;9:558-67.
- Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, et al. Validación de la versión española del test de somnolencia de Epworth en pacientes con síndrome de apnea del sueño. Arch Bronconeumol. 1999;35:422-7.
- Guerrero SJ. Prevalencia de riesgo para síndrome de apnea obstructiva del sueño en personal del Hospital General de Cuautitlán "Gral. José Vicente Villada". Tesis recepcional. Facultad de Medicina, UAE Mex. 2013.
- De-La-Llata-Romero M, Castorena-Maldonado A, Corsi-Cabrera M, et al. Medicina del dormir: desarrollo, contribuciones y perspectivas. Reporte del grupo de trabajo en medicina del dormir. Rev Invest Clin. 2011;63(1):90-9.



ORIGINAL ARTICLE

Dosimetry of large electron beam fields and treatment protocol for mycosis fungoides using the total skin irradiation technique



M.A. Pagnan-González^a, J.O. Hernández-Oviedo^b, E. Mitsoura^{a,*}

^a Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

^b Unidad de Radioterapia, Centro de Cáncer, The American British Cowdray Medical Center, Mexico City, Federal District, Mexico

Received 13 October 2014; accepted 21 October 2014

Available online 26 March 2015

KEYWORDS

Total skin irradiation;
Electrons;
Mycosis fungoides

Abstract

Introduction: Total Skin Electron Beam Therapy (TSEBT) is a technique used in the treatment of superficial skin diseases, such as cutaneous lymphomas. Although it has demonstrated its effectiveness through several clinical studies of the advanced stages of mycosis fungoides, it is not available in most cancer centers in Mexico, because it requires large electron fields in order to cover the entire body.

Objective: In order to obtain large electron fields for TSEBT, conventional treatment distances are not sufficient. This has led to the need for an electron beam with special features and calibration at a distance of 500 cm or more, as well as the need to create a treatment protocol to develop the TSEBT programs in Mexico.

Materials and methods: The ELEKTA SYNERGY Linear Accelerator was selected with a 6 MeV energy at a Source Skin Distance (SSD) of 500 cm, in high dose rate mode (1,000 MU=100 Gy), using a cone of 40×40 cm² and the gantry angled to 90°, obtaining a large electron field of 200×100 cm² useful area. Routine calibration was performed at a Z_{ref}=1.40 cm and an SSD of 100 cm with a 40×40 cm² cone using a plane-parallel ionization chamber and electrometer (Scanditronix Wellhofer model PPC05 FOCUS) and a water phantom. The same procedure for the absolute dose rate determination was also performed in treatment conditions (500 cm). For the beam characterization in terms of Percentage Depth Dose (PDD) and beam profiles, Radiochromic Gafchromic® EBT2 film (RCF) was used, after being calibrated for electrons in a solid water phantom (Scanditronix Wellhöfer) at a 1.4 cm depth and Source Axis Distance (SAD) of 100 cm and 500 cm, in order to acquire the equation relating the dose response with optical density. PDD was obtained at 0, 1, 1.2, 1.4, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 and 9 cm depths in the phantom. Spatial dose distribution was obtained by placing 3×3 cm² samples of RCF on an acrylic screen situated in front of the patient (for the purpose of obtaining maximum absorbed dose on the skin). Lastly, a treatment protocol was proposed.

* Corresponding author: Coordinación del Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Tollocan S/N, esquina con Jesús Carranza, Colonia Moderna de la Cruz, C.P. 50180, Toluca, Estado de México, México.

E-mail address: meleni@uaemex.mx (E. Mitsoura).

Results: An effective maximum dose depth (Z_{ref}) for electrons of 1.4 ± 0.05 cm was obtained according to the relative spatial dose distribution and the percentage depth dose for a SSD of 500 ± 0.5 cm, over an area of 200×100 cm². Horizontal and vertical beam profiles were plotted, showing a horizontal symmetry of $\pm 0.35\%$, horizontal flatness of $\pm 3.62\%$, vertical symmetry of $\pm 2.1\%$, and vertical flatness of $\pm 14.2\%$.

Conclusions: The resulting horizontal and vertical profiles enabled the electron beam symmetry and flatness to be assessed. PDD was analyzed up to a 9 ± 0.05 cm, establishing the electron depth penetration to ensure treatment of the skin surface.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

PALABRAS CLAVE

Irradiación total de piel;
Electrones;
Micosis fungoide

Dosimetría de los grandes campos de electrones y protocolo de tratamiento de la micosis fúngica utilizando la técnica de irradiación cutánea total

Resumen

Introducción: La terapia total de piel con haz de electrones (TSEBT) es una técnica usada en el tratamiento de enfermedades superficiales de piel tales como linfomas cutáneos. Aunque su efectividad ha sido demostrada a través de varios estudios clínicos en estadios avanzados de la micosis fungoide, no es una técnica disponible en muchos centros de cáncer en México debido a que se requieren campos grandes de electrones para cubrir un cuerpo entero.

Objetivo: Para obtener campos grandes de electrones para TSEBT, las distancias convencionales de tratamiento no son suficientes. Esto trae la necesidad de una caracterización y calibración especial del haz de electrones a distancias de 500 cm o más y la necesidad de crear un protocolo de tratamiento para TSEBT en nuestro país.

Materiales y métodos: Para la puesta en marcha de esta técnica fue seleccionado el acelerador lineal ELEKTA SYNERGY, con una energía de 6 MeV a una distancia fuente-superficie (SSD) de 500 cm, en modo de alta tasa de dosis (1,000 UM = 100 Gy), usando un cono aplicador de 40×40 cm² y el ángulo de gantry de 90° , obteniendo un campo grande de electrones de 200×100 cm² (área útil). La calibración de rutina fue realizada a una profundidad de referencia (Z_{ref}) de 1.4 cm a una SSD de 100 cm y un cono aplicador de 40×40 cm² usando una cámara de ionización de placas plano-paralelas y un electrómetro (Scandotronic Wellhofer modelo PPC05 FOCUS) y un maniquí de agua. El mismo procedimiento fue realizado para determinar la tasa de dosis absoluta en condiciones de tratamiento (500 cm). Para la caracterización del haz de electrones en términos de porcentaje de dosis a profundidad (PDD) y perfiles de dosis, se utilizó Película Radiocrómica Gafchromic EBT2 (PRC), después de ser calibrada para electrones en un maniquí de agua sólida (Scandotronic Wellhofer) a un $Z_{ref} = 1.4$ cm de profundidad a una Distancia Fuente Isocentro SAD de 100 cm y de 500 cm, para obtener la ecuación de la dosis en respuesta de la densidad óptica. La PDD fue obtenida a 0, 1, 1.2, 1.4, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 cm de profundidad en el maniquí. La distribución espacial de dosis fue obtenida colocando muestras de PRC de 3×3 cm² sobre la pantalla de acrílico que será situada enfrente del paciente (para así obtener la dosis absorbida máxima en piel). Por último, fue propuesto un protocolo de tratamiento.

Resultados: La profundidad de dosis máxima (Z_{ref}) para electrones fue de 1.4 ± 0.05 cm, de acuerdo con la distribución de dosis espacial relativa y el porcentaje de dosis en profundidad para una SSD de 500 ± 0.5 cm, sobre un área de 200×100 cm². Se graficaron los perfiles del haz tanto horizontal como vertical, mostrando una simetría horizontal de $\pm 0.35\%$, aplanado horizontal de $\pm 3.62\%$, simetría vertical de $\pm 2.1\%$ y aplanado vertical de $\pm 14.2\%$.

Conclusiones: Los resultados de los perfiles horizontal y vertical permiten evaluar la simetría y aplanado del haz de electrones. El PDD fue analizado hasta 9 ± 0.05 cm, estableciendo la profundidad de penetración de los electrones, asegurando un tratamiento superficial a la piel. © 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introduction

Cutaneous T-cell lymphoma represents a complex array of disorders with different clinical courses and therapeutic considerations. Mycosis fungoides which affects the skin in flat patches, thin plaques, or tumors is the most common form of cutaneous T- cell lymphoma¹; consequently, more is understood about its diagnosis, treatment and prognosis. The chronicity of the disease results in many patients being treated with multiple therapies in their lifetime, including skin directed therapies, such as ultraviolet light, topical and radiation. Total skin electron beam therapy (TSEBT) involves treating the entire skin surface using electron beams. The low – energy electrons generated by a linear accelerator penetrate only the skin, sparing deeper tissues and organs, ensuring a safe treatment. It has complete response rate of 80–97%. It can be employed as initial therapy in the presence of thick lesions for presenting greater therapeutic effect than topical chemotherapy and phototherapy.

For this technique, large electron fields are required. The objective of this project is to determine the dosimetric parameters, include them in the planning system in order to develop a treatment protocol for mycosis fungoides.

Materials and methods

Reviewing the literature there are different methods of obtaining the very large fields needed for electron beam irradiation of the total skin. Several recommendations are made regarding the types of dosimetric measurements that should be performed prior to initiating such irradiation procedures. One widely used technique for TSEBT, which involves six dual fields, known as the Stanford protocol.

According to the IAEA TRS 398 Calibration Protocol², a ELEKTA SYNERGY Linear accelerator was calibrated, at a $Z_{ref}=1.40$ cm and a SSD of 100 cm with a 40×40 cm² field size using a plane-parallel ionisation chamber and electrometer (Scanditronix Wellhofer model PPC05 FOCUS), and a water phantom. A 6 MeV energy was used at a high dose rate of one Monitor Unit (MU) equivalent to 10 cGy.

Radiochromic film (RCF) develops itself when exposed to ionizing radiation due to the polymerization process that takes place on its surface. It is made from polydiacetylene and it is basically composed by hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, lithium, chlorine and sodium. Its effective atomic number is very similar to the one of water. Radiation causes an increase in the number of polymers formed, which causes a film's optical density to increase. It has many advantages therefore it is used widely for medical purposes, including its high spatial resolution, two dimensional dosimetry, minimal thickness and permanent registry. The RCF opacity can be quantified by a light transmission factor and its measure is the optical density (OD). This characteristic can be measured by a spectrophotometer or a flatbed scanner. It is defined by the equation:

$$OD = -\log_{10}(T) = -\log_{10}\left(\frac{I_0}{I}\right) \quad (1)$$

Where, I_0 is the intensity of light incident on a film, I is the intensity transmitted through the film irradiated.

Radiochromic film handling and processing

The commercial Gafchromic EBT2 RCF (measuring 20.3×25.4 cm²) was handled according to the manufacturer and the AAPM Task Group 55 recommendations³. It was cut down to segments measuring each 3×3 cm² with a 48 hours interval between slicing and the first irradiation in order to avoid any disturbance of its components due to mechanical damage caused by the guillotine. Another 48 hours period was considered after irradiation to scan film segments to allow the polymerization process to finish. The film was protected from further irradiation or light exposure and stored under controlled humidity and temperature conditions.

An EPSON EXPRESSION 10000 XL scanners with EPSON SCAN software were used to digitalize the film before and after irradiation. In order to reach stable temperature conditions, the scanner was turned on one hour before use and during scanning each piece was laid at the center of the scanner to avoid uneven lighting. The film edges were covered with a black bind to avoid modifications due to light dispersion.

The film orientation was identified by a mark in the right upper corner during the entire process. Each piece endured four scans to reduce scanner or operator interference and a mean was calculated between the four images obtained. RGB format (red, green and blue) was used for digitalization with 75 points per inch spatial resolution (dpi) and 48 bits of color depth (16 bits per channel). Images were saved in Tagged Image File Format (TIFF) and processed with ImageJ software. Information from the red channel was extracted of the RCF, where the active components express their maximum response.

We determined the regions of interest (ROI) with the ImageJ software. The size of a ROI was determined by the conversion 1 pixel = 0.08455 mm due to image resolution (Fig. 1).

Analyzing the information from the irradiated and non-irradiated films using the histogram function of the program, we obtained the intensity (I) and the standard deviation (SD). It is recommended the SD did not surpass 3% intensity (Fig. 2)³. Finally, RCF response is obtained using equation 1.

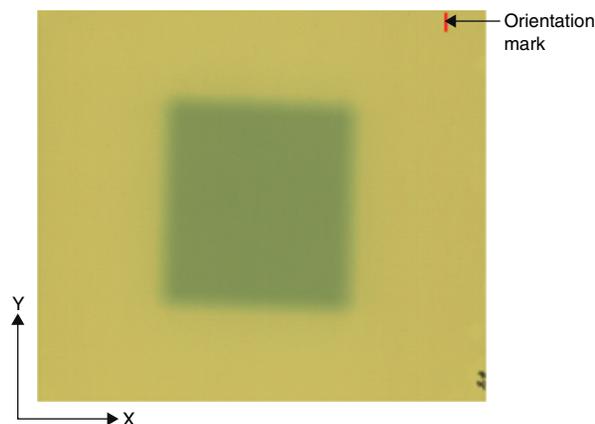


Figure 1 Sample of radiochromic film.

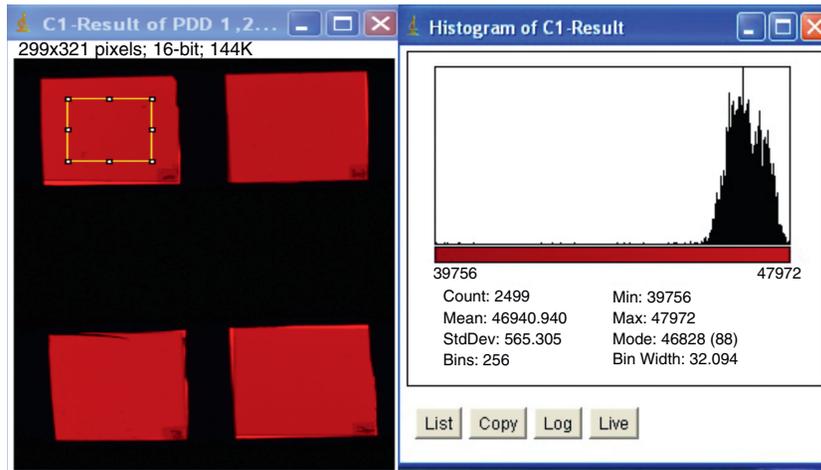


Figure 2 Regions of interest (ROI) and histogram.

Radiocromic film calibration

In order to determine the absorbed dose in response to the netOD of the RCF, obtaining the net optical density of the following equation:

$$netOD = OD_{exp} - OD_{unexp} \quad (2)$$

Where, OD_{exp} is the optical density of the film exposed to radiation, OD_{unexp} is the optical density of the film not exposed to radiation.

Measures were performed in a $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$ solid water phantom (SCANDITRONIX WELLHOFER model TYPE SP34). The dose at which the film was irradiated cover a range of 0-5 Gy each irradiation was of .5 Gy. For each value of absorbed dose considered in the calibration curve we used four $3 \times 3 \text{ cm}^2$ films in order to reduce the statistical uncertainty. Each piece of film was placed at a depth of 1.4 cm in solid water which is regarded as the reference depth (Z_{ref}) of 6 MeV electrons, with a SSD of 100 cm and with a field size of $10 \times 10 \text{ cm}^2$. Films were then scanned and the images obtained were processed with the ImageJ software, using a ROI of $1 \times 1 \text{ cm}^2$, obtaining the corresponding optical densities and SD. We plotted the dose – response calibration curve, and a third-degree polynomial adjustment was made to the calibration curve, obtaining the following equation:

$$\begin{aligned} \text{Dose} = & 0.06596 + 8.33603(\text{netOD}) + 14.25653(\text{netOD})^2 \\ & + 5.48214(\text{netOD})^3 \end{aligned} \quad (3)$$

Absorbed dose distribution at 500 cm

According to the AAPM Task Group 55 recommendations RCF of $3 \times 3 \text{ cm}^2$ were obtained and were adhered to the acrylic screen in such a manner that they would cover a human body surface (screen acrylic dimensions $200 \times 100 \text{ cm}^2$). The RCF adhered to the screen acrylic were irradiated at a SSD of 500 cm to a 1,000 MU with a $40 \times 40 \text{ cm}^2$ SAD field, with a gantry angle of 90° and a collimator angle of 270° .

Percentage depth dose

The graphic of Percentage Depth Dose was obtained by placing a solid water phantom of 30 cm^3 to SAD and SSD of 500 cm, setting specific distances at which the RCF of $3 \times 3 \text{ cm}^2$ were placed (0, 1, 1.2, 1.4, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) this was performed under 2 forms; with acrylic screen and acrylic screen without.

Beam energy

The beam incident on the output window of Linac can be characterized by a distribution of maximum energy called linac's energy. The distribution of beam energy in the surface treatment (phantom surface) is characterized by its maximum or most probable energy $E_{p,o}$. The following relationship is used for obtain the most probable energy in the phantom surface $E_{p,o}$, in MeV, the range practical, R_p in centimeters of water, it is defined like the depth of the point where the to the descending linear portion of the curve (at the point of inflection) intersects the extrapolated background (bremsstrahlung).

$$E_{p,o} = C_1 + C_2 R_p + C_3 R_p^2 [\text{MeV}] \quad (2)$$

For water, $C_1=0.22 \text{ MeV}$, $C_2=1.98 \text{ MeV cm}^{-1}$, and $C_3=0.0025 \text{ MeV cm}^{-2}$

Results and discussion

Radiocromic film calibration to electrons

Calibration curve of radiochromic film to electrons is in Figure 3 which shows the behavior of electrons in their relationship dose-netOD and the equation obtained (3). The dose obtained to 500 cm SAD with the RCF is verified with ionization chamber plane-parallel resulting in a percentage difference of $\pm 2\%$ for this reason the RCF can be considered as an optimum dosimeter for electrons.

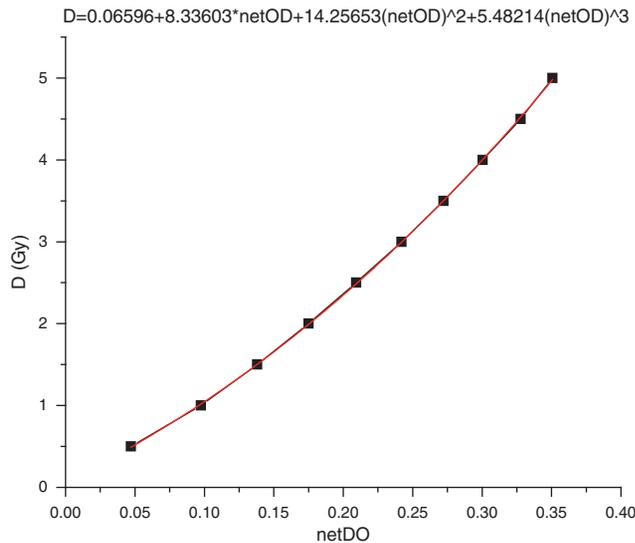


Figure 3 Electron radiochromic film calibration curve.

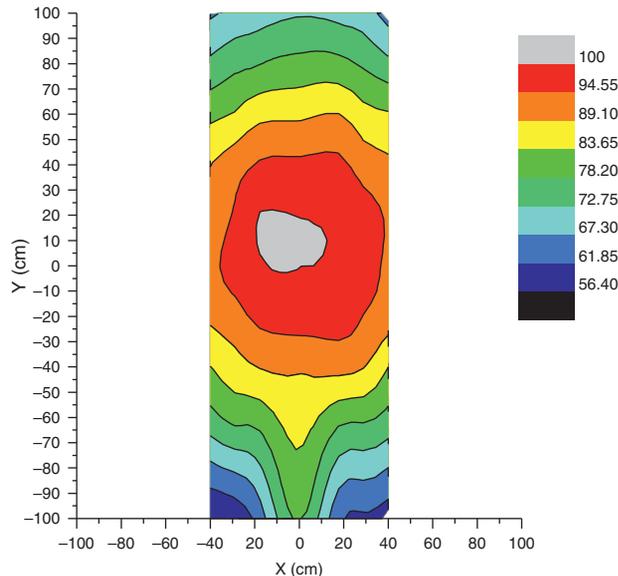


Figure 4 Isodose distribution.

Absorbed dose distribution and percentage depth dose at 500 cm

the absorbed dose distribution at SSD 500 cm in an area such as to cover a robust body $200 \times 100 \text{ cm}^2$ is presented in Figure 4 which shows some heterogeneity in the distribution of absorbed dose at the surface of the acrylic screen according to the symmetry and flatness beam, which will be used like good distribution for TSEBT according to the results of symmetry and flatness of other authors. (Fig. 5)

The percentage depth dose is presented in Figure 6 which compares the PDD with and without acrylic screen, obtained beam's central axis until a depth of 9 cm, in this comparison it can assess that acrylic screen is useful to obtain the maximum dose of electrons at 0.4 cm depth.

Symmetry and flatness

The symmetry and flatness of large field at 500 cm was calculated following the AAPM recommendations⁴ (Figs. 7 and 8).

The symmetry and flatness horizontal and vertical of electron large field was calculated from the dose distribution data. The symmetry of $40 \times 40 \text{ cm}^2$ field at 500 cm was: horizontal $\pm 0.35\%$ and vertical $\pm 2.1\%$, the flatness obtained was: horizontal $\pm 3.62\%$ and vertical $\pm 14.2\%$. Taking into account the experience of other groups which have reported that at 500 cm a vertical uniformity $\pm 8\%$ and horizontal is an achievable purpose to a electrons large field in TSEBT^{5,6}. However, in order to achieve good beam uniformity in the treatment plane (0.4 cm depth), the dose uniformity on the patient's surface cannot be better than $\pm 15\%$, due to the variable SSD, self-shielding and differences in curvatures^{5,6}.

Beam energy

The most probable energy in the phantom surface E_{p0} obtained was 4.4 MeV according to the R_p of 2.1 cm such that the acrylic screen working to degrade the energy of 6 MeV to 4.4 MeV while the x-ray contamination by bremsstrahlung interactions was approximately of 5% to 7%.

Treatment protocol

Selection of patients

- Clinical stage: I, II, ECOG: 0-1, KPS > 70^{7,8}.
- Hematological profile and blood chemistry within normal parameters.
- Pre-treatment with low doses of steroids (prednisone, 25 mg daily), antiemetic.

Treatment technique

- Total body irradiation at 6 positions.
- 1 cm scattering screen.
- 6 MeV e⁻.
- 1 Gy/fraction, 4 fractions/week resting Wednesday, Saturday and Sunday to avoid acute skin toxicity (temporary nail loss, anidrosis, epistaxis and parotitis).
- Duration of treatment: 9 weeks.
- Total absorbed dose: 36 Gy.

Patient positioning

- Place shielding eyes, nails and genitals.
- The shield is fabricated from 1.5 mm lead is being personalized for each patient by the different anatomical dimensions, is adhered by means of transport (adhesive plaster for clinical use).
- Place the PRC in the patient's anatomy (vertex, face, neck, chest, abdomen, back, arms, buttocks, groin, legs, warm, feet, soles) between 2 and 3 RCF $2 \times 2 \text{ cm}^2$ by anatomical thus making an *in vivo* dosimetry and perform quality control of the absorbed dose and the dose found in anatomical areas with greater curvature.
- Move the patient in a wheelchair to the acrylic screen to prevent any loss of shielding or dosimetry material.

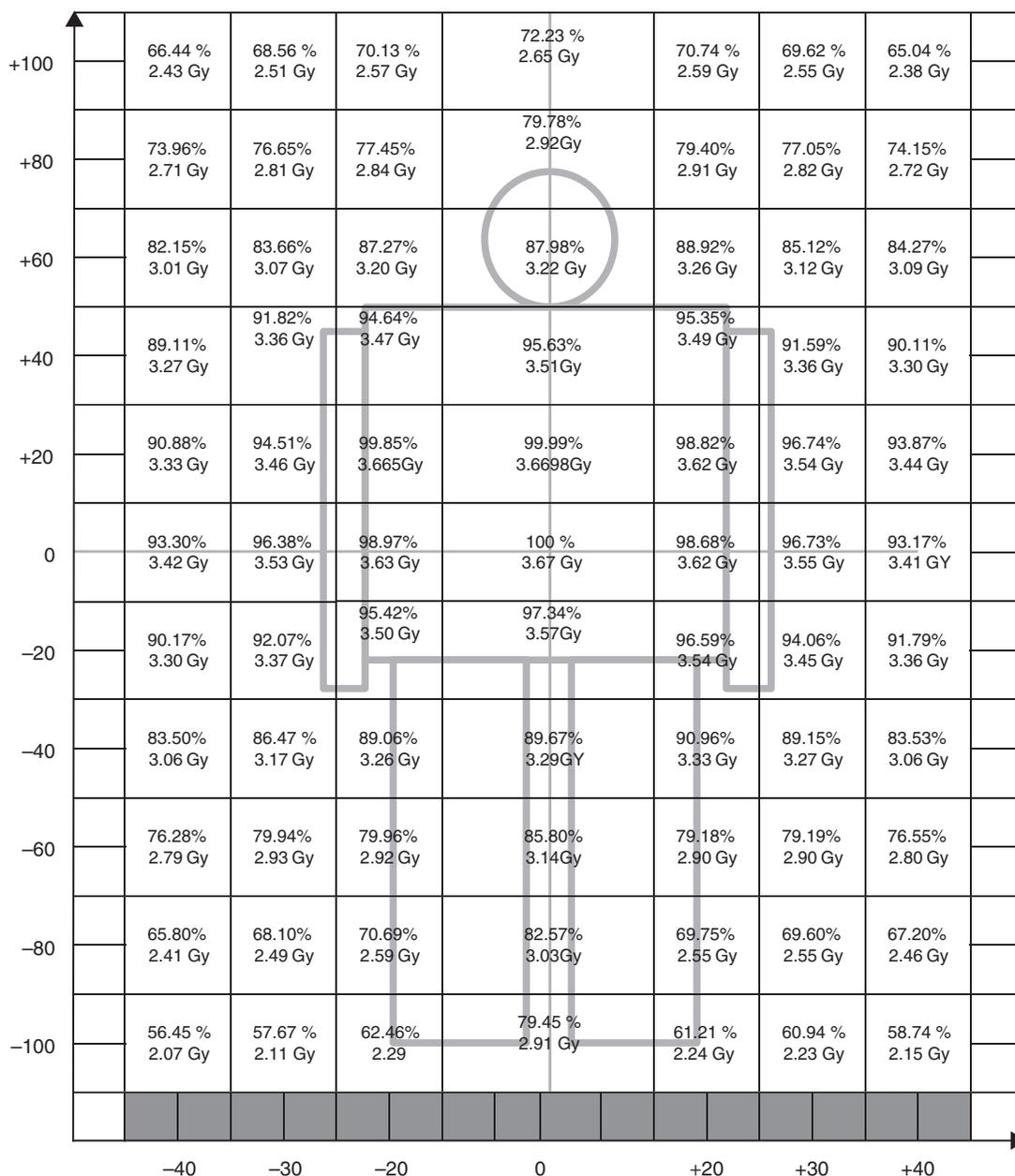


Figure 5 Spatial dose distribution map.

- Place the patient as close (stuck) in the acrylic screen anterior which would be the first of the 6 positions according to the Stanford technique.
- Throughout the placement time to explain to patients the duration of treatment per day, and how complicated it because of the anatomical positions which will be in the treatment room.

Post-irradiation procedure

- Collect and store the radiochromic films.
- The next day, reading radiochromic films, to confirm the absorbed dose delivered so we can proceed with corrections or boost dose when the patient arrives for their next session.

Special considerations

- The depth at which 80% of the administered dose is absorbed should not be less than 4 mm, to ensure that the epidermis and dermis are within the region of high dose.
- At a depth of 20 mm the absorbed dose should not exceed 20%, to minimize damage to organs at risk.
- Boost irradiation on soles and top of the head (27 Gy, 15 fractions of 1.8 Gy each).
- Other body regions receiving D<80% of the prescribed dose should receive adjuvant treatment, in this case, the technique for each field can vary according to the depth of skin infiltration of the disease. For example, if it is desired to irradiate only the skin surface, complementary fields with lower e- energies of 3-6 MeV can be used.

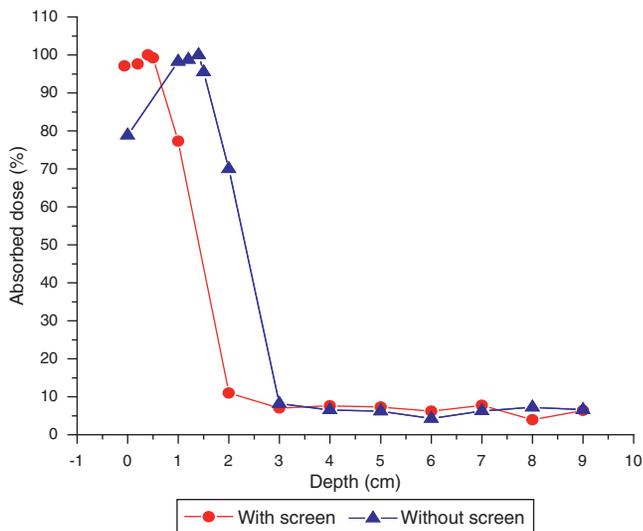


Figure 6 Percentage depth dose.

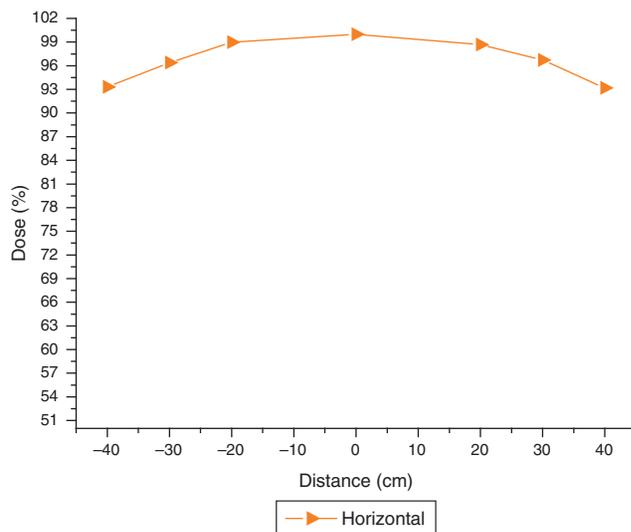


Figure 7 Horizontal symmetry and flatness.

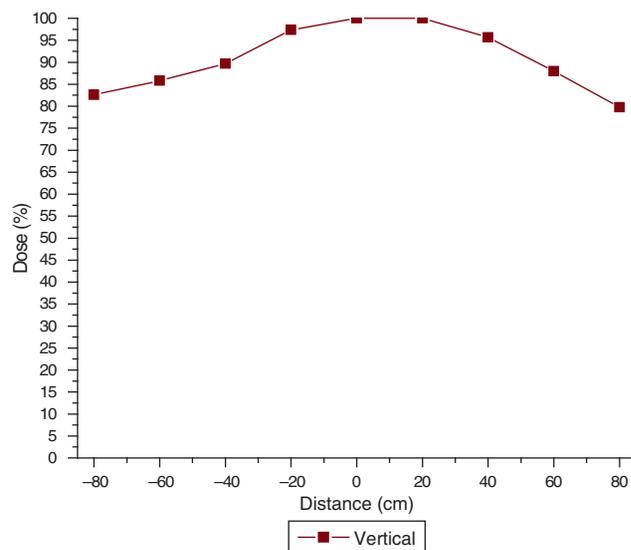


Figure 8 Vertical symmetry and flatness.

- The total absorbed dose of bremsstrahlung X-ray contamination should not be greater than 0.7 Gy.
- When there is lymph node involvement, higher electron energies (6-12 MeV) are required.

For patients with advanced stage disease (IVA, IVB), with visceral involvement, total body irradiation with photons should be considered.

- For quality control and verification of the treatment dose for body regions receiving less than 80% of the prescribed dose, RCF should be used.

Conclusions

Dosimetry of a large electron field discloses the information necessary to treat the whole body of a patient such as the dose distribution to well know the absorbed dose at the surface of the patient's body, the percentage depth dose to know the depth at which the electrons delivered their maximum dose (0.4 cm) and thus assuring the irradiation only to level cutaneous. Absorbed dose distribution at 500 cm presents symmetry and flatness within limits reported by other authors and is considered acceptable for a treatment of Total Skin Electron Beam Therapy. The acrylic screen with thickness of 1 cm is an effective degrader that allows the electrons deposit their maximum dose to a 0.4 cm skin depth. Dosimetric characterization of large field electron allowed to perform a treatment protocol in agreement with the EORTC recommendations^{9,10}.

Funding

This project received financing from the Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM) and the Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología (COMECYT) through scholarships awarded.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgments

The authors wish to thank the institutions supporting this project: The American British Cowdray Medical Center, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM) and Hospital General de Mexico "Dr. Eduardo Liceaga".

References

1. Reavely MM, Wilson LD. Total skin electron beam therapy and cutaneous T-cell lymphoma: a clinical guide for patients and staff. *Dermatol Nurs.* 2004;16(1):36–9.
2. International Atomic Energy, Agency., Absorbed dose determination in external beam, radiotherapy., Technical Reports Series, N° 398. Vienna: IAEA; 2005.
3. Niroomand A, Blackwell C, Coursey B, et al. Radiochromic film dosimetry. Recommendations of AAPM Report No. 63. Task Group 55. *Med Phys.* 1998;25:2093–115.

4. Khan FM, Doppke KP, Hogstrom KR, et al. Clinical electron-beam dosimetry: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 25. *Med Phys.* 1991;18(1):73–109.
5. el-Khatib E, Hussein S, Nikolic M, et al. Variation of electron beam uniformity with beam angulation and scatterer position for total skin irradiation with the Stanford technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33(2):469–74.
6. Kumar PP, Henschke K, Mandal KP, et al. Early experience in using an 18 MeV linear accelerator for mycosis fungoides at Howard University Hospital. *J Natl Med Assoc.* 1977;69(4):223–6.
7. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649–55.
8. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer.* 1980;45(8):2220–4.
9. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood.* 1997;90(1):354–71.
10. Willemze R, Meijer C. Cutaneous B-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol.* 1999;21:265–73.



ORIGINAL

Evaluación de arginina sérica en pacientes con lupus eritematoso sistémico



E. Ruiz-Bedolla*, B. Lopez-Martinez y L. Embriz-Mendoza

Laboratorio clínico, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", México, D.F., México

Recibido el 28 de octubre de 2014; aceptado el 18 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Arginina;
Lupus eritematoso

Resumen Hacer un diagnóstico clínico de lupus eritematoso hasta la fecha es difícil efectuarlo y cuando este se hace, la enfermedad se encuentra en estado avanzado; por esta razón se han buscado en la sangre de los pacientes otros componentes diferentes a los anticuerpos antinucleares para hacer un diagnóstico temprano. En este trabajo se evaluaron los niveles de arginina sérica en sujetos clínicamente sanos y en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Los resultados obtenidos fueron de 4 a 17 mg/dl en sujetos sanos y de 0.0 a 11 mg/dl en pacientes con LES. El 77% de los pacientes con LES presentaron valores bajos de arginina. Los pacientes con valores de arginina menores de 6 mg/dl también presentaron títulos elevados de anticuerpos antinucleares. Con los resultados obtenidos se da un avance más en el conocimiento del LES y pensamos que la evaluación de los niveles de arginina sérica pueden ser útiles como apoyo al diagnóstico integral de la enfermedad.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Arginine;
Systemic lupus
erythematosus

Evaluation of serum arginine in patients with systemic lupus erythematosus

Abstract A diagnosis of systemic lupus erythematosus is currently difficult to make, and when it is made the disease is usually in an advanced stage. For this reason, a search has been made to find components other than antibodies in the blood of patients in order to make an early diagnosis. In this study, serum arginine levels were measured in clinically healthy subjects and in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). The results obtained were from 4 to 17 mg/dL in healthy subjects and from 0.0 to 11 mg/dl in patients with SLE. Low arginine values were found in 77% of patients with SLE. Patients with serum arginine values less than 6 mg/dl also

* Autor para correspondencia: Laboratorio clínico, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Dr Marquez No 162, Col Doctores, CP 06720, México D. F., México. Tel.: +0155 52289917; ext. 2280.

Correo electrónico: helix@prodigy.net.mx (E. Ruiz-Bedolla).

had elevated anti-nuclear antibody titers. These results further advance the knowledge of SLE, and we believe that the evaluation of serum arginine levels could be a useful support in the integrated diagnosis of this disease.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

Desde que fue descrito por primera vez en 1895 el lupus eritematoso sistémico (LES), han pasado más de 100 años y poco se ha avanzado en el descubrimiento de los mecanismos bioquímicos de esta enfermedad. Aproximadamente 50 años después en 1941, se describió como una enfermedad de la colágena vascular¹. Posteriormente se han realizado estudios de tipo inmunológico pero no han llegado a descifrar el mecanismo de formación de los anticuerpos que aparecen durante la enfermedad. Al LES todavía se le define como una enfermedad inflamatoria de tipo autoinmune y etiología desconocida probablemente multifactorial^{2,3}. Cuando se observó el síndrome de lupus eritematoso asociado a drogas farmacológicas o agentes químicos, se dieron los primeros avances en el conocimiento del LES. Después en los años de 1970 cuando se estudió el metabolismo de la isoniazida (un fármaco antituberculoso) se observó que los principales metabolitos excretados en la orina, son: acetil-isoniazida y ácido isonicotínico. La excreción urinaria de estos compuestos varía con cada persona encontrándose en algunas de ellas totalmente invertidos³. Esto se debe a que la enzima acetiltransferasa responsable del metabolismo del fármaco presenta polimorfismo de tal manera que a las personas se les puede clasificar en acetiladores rápidos y acetiladores lentos. Los individuos de origen caucásico, de origen africano, de la india o de origen mexicano son acetiladores lentos o ligeramente lentos. Los individuos de origen japonés, de origen chino o de origen coreano son acetiladores rápidos. Los individuos que son acetiladores lentos tienden a producir fácilmente anticuerpos antinucleares cuando se les administra procainamida, hidralazina o isoniazida⁴⁻⁶. La hidralazina y la isoniazida alteran diversos antígenos nucleares al interactuar con la nucleoproteína soluble, mientras que las hidantoínas y la clorpromazina lo hacen con el DNA desnaturalizado.

Actualmente todavía es difícil hacer un diagnóstico de LES debido a sus variadas manifestaciones clínicas iniciales que en varios casos permanecen sin que se presente un cuadro clínico bien definido. Algunas de las lesiones causadas por la enfermedad son casi siempre irreversibles, por lo tanto es importante hacer un diagnóstico temprano de la enfermedad.

El interés en la evaluación de algunos aminoácidos en esta enfermedad es para tratar de encontrar algún componente sanguíneo que sea útil para hacer el diagnóstico de la enfermedad de manera segura y rápida. En estudios previos se han evaluado las concentraciones séricas de prolina, creatina, ornitina y la actividad de arginasa en pacientes

con LES⁷⁻⁹ encontrándose alterados los niveles séricos de ornitina junto con la actividad de la enzima arginasa; por esta razón en esta ocasión se evaluará la arginina sérica que es un aminoácido precursor de la ornitina para ver si también se encuentran alterados sus niveles en sangre con la intención de tratar de hacer un diagnóstico temprano de la enfermedad para que se pueda aplicar una terapia adecuada y oportuna.

Material y métodos

Para obtener los valores de referencia de arginina sérica se utilizaron 193 sueros de personas de ambos sexos aparentemente sanas con edades de 15 a 40 años de edad y los sueros de pacientes con LES fueron 350 muestras de igual número de personas. El diagnóstico de la enfermedad se efectuó clínicamente y con estudios de laboratorio y gabinete. Los valores de arginina se correlacionaron con los títulos de anticuerpos antinucleares.

La arginina sérica se determinó con la técnica de E.L. Oginski¹⁰ y los anticuerpos antinucleares (ANA) se observaron por inmunofluorescencia con el método de Gonzalez et al.¹¹.

Resultados

Los valores obtenidos de arginina sérica para personas aparentemente sanas son de 4.0 a 17 mg/dl con una media de 11 mg/dl, desviación estándar 3.56 y en pacientes con LES son de 0.0 a 11.0 mg/dl con una media de 5 mg/dl y desviación estándar 3.53, mostrando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) (tabla 1). Los pacientes con LES el 77% presentaron valores disminuidos de arginina.

Al comparar los valores de arginina con los títulos de ANA se observó que todas las muestras con niveles de arginina menores de 6 mg/dl presentan títulos elevados de ANA (tabla 2).

Discusión

Considerando al lupus eritematoso como una enfermedad de la colágena han sido efectuados varios estudios y con sus resultados continuamos evaluando los precursores de algunos aminoácidos que forman parte de la colágena como la prolina la cual se sintetiza a partir de la arginina. Por lo tanto en esta ocasión se evaluó la arginina encontrando que el 77% de las muestras evaluadas presentaron valores menores de arginina comparados con los valores de las personas

Tabla 1 Niveles de arginina sérica en personas sanas y en pacientes con LES

Arginina mg/dl	Pacientes con LES n	Personas sanas n
0-1	67	0
2-3	30	0
4-5	86	8
6-7	47	14
8-9	57	45
10-11	63	42
12-13	0	15
14-15	0	30
16-17	0	19

Tabla 2 Relación de los niveles de arginina sérica con los títulos de ANA en pacientes con LES

n	Arginina mg/dl	Títulos de ANA
10	5	1:80
10	4	1:120
6	3	1:160
3	2	1:240
6	1	1:320
4	1	1:640
6	1	1:1,280
7	0	1:640
4	0	1:1,280
4	0	1:2,560

clínicamente sanas (tabla 1). Esto coincide con los valores de arginasa sérica encontrados en sangre de pacientes con LES⁹, quienes presentaron actividad disminuida en el 74% de los enfermos. La arginasa renal transforma la arginina en ornitina y esta por medio de la enzima ornitín-desaminasa dependiente del fosfato de piridoxal se transforma en poliaminas que son putrescina, espermidina y espermina las cuales se producen en todas las células y se localizan principalmente en el citoplasma; en él se encuentra un 8% de putrescina, 16% de espermidina y 17% de espermina. Estos compuestos tienen un papel muy importante en los procesos de crecimiento, multiplicación y diferenciación celular; por lo tanto al disminuir los niveles de arginina se considera que también disminuyen los niveles de poliaminas. Como resultado de sus múltiples cargas positivas las poliaminas se unen con facilidad al DNA¹²; además estimulan la biosíntesis del RNA y por lo tanto la síntesis de proteínas. Cuando se presenta disminución de la síntesis de poliaminas, también disminuye el crecimiento celular y la división celular y como resultado final de este proceso se presenta disminución de la producción de eritrocitos (eritropenia), disminución de leucocitos (leucopenia) y disminución de plaquetas (trombocitopenia), también se observa disminución de los linfocitos T y disminución de la síntesis de hemoglobina. Todo esto concuerda con lo observado en los enfermos con LES.

La arginina también es un constituyente importante de las histonas, siendo aproximadamente el 15% de los aminoácidos. Las histonas son altamente catiónicas y su función es

plegar el DNA formando la estructura cromosómica y regular la actividad de los genes. La modificación en la cantidad de algunos aminoácidos y la sustitución de la arginina disminuye las cargas catiónicas de la proteína por lo tanto disminuye la interacción de la histona con el DNA¹³.

El hígado sintetiza citrulina y a partir de esta se produce arginina convirtiéndose la mayor parte en urea y ornitina, aparentemente cuando aumenta la urea sanguínea se bloquea parcialmente el ciclo de la urea acumulándose arginino-succinato a partir del cual se produce ácido guanidino succínico¹⁴. El riñón utiliza la citrulina producida por el hígado para sintetizar una mayor cantidad de arginina por medio de la enzima arginino-sintetasa que está presente en la médula renal, esto contribuye a un medio favorable en el riñón para la síntesis de arginina la cual se utiliza para la síntesis de proteínas en otros tejidos.

Cuando se encuentra disminuida la actividad de la enzima arginasa, se eleva la concentración de la ornitina debido a que esta no se metaboliza porque están inhibidas las enzimas ornitina aminotransferasa y la ornitina descarboxilasa junto con la enzima peptidil-lisil-oxidasa las cuales tienen como cofactor el fosfato de piridoxal¹⁵⁻¹⁸. La arginasa, enzima responsable de metabolizar la arginina, también cataboliza la hidrólisis de la L-canavanina (aminoácido presente en el frijol comestible), además metaboliza L-argininamida, L-homoarginina, ácido L-arginínico y agmatina¹⁹. Los esteroides utilizados para el tratamiento del LES incrementan la actividad de la enzima arginasa, la ornitín-desaminasa y ornitínaminotransferasa entre otras, por eso es que los pacientes responden bien al tratamiento con esteroides. De los 350 pacientes estudiados la mayoría de ellos estaban recibiendo tratamiento, solamente en 22 de ellos se les diagnosticó por primera vez la enfermedad y no estaban recibiendo ningún medicamento. Estos 22 pacientes todos tuvieron valores de arginina menores de 4 mg/dl y presentaron títulos elevados de ANA (tabla 2) y en general se observó que a medida que disminuyen los valores de arginina aumentan los títulos de ANA; por lo tanto consideramos que la evaluación de los niveles de arginina como apoyo de laboratorio para el diagnóstico de la enfermedad, es necesario cuantificarla antes de comenzar el tratamiento.

La arginina y la lisina constituyen aproximadamente el 25% del total de aminoácidos que forman parte de las histonas, las cuales son proteínas altamente catiónicas lo que hace que se enlacen fuertemente al DNA.

En ratas de laboratorio se ha observado que al administrarles arginina por vía oral, se incrementa el tamaño del timo, aumenta el número de linfocitos provenientes del timo y no se alteran los niveles sanguíneos de urea, creatinina glucosa ni las pruebas de función hepática²⁰. Por otra parte, la arginina agregada en cultivos mixtos de linfocitos inhibe el desarrollo de linfocitos T citotóxicos. Este efecto inhibitorio está mediado por poliaminas²¹.

Varios investigadores han comprobado los efectos de las poliaminas sobre el DNA, RNA, síntesis de proteínas y sobre el ciclo celular²². Los anticuerpos anti-DNA representan una clase única de proteínas que enlazan DNA de las cuales hay poca información. Estos son de interés biomédico porque se producen "in vivo" en los pacientes con enfermedades autoinmunes como el LES aunque en algunas ocasiones pueden no presentarse^{23,24}. La presencia de anticuerpos varía

en un amplio rango y se han identificado más de 25 tipos diferentes de autoanticuerpos reactivos a diversos antígenos celulares entre los cuales están los anticuerpos antihistona, antinucleoproteína, antirribosoma, antimitocondria, etc.²⁵. Los anticuerpos anti-DNA se pueden depositar en la membrana basal de los glomérulos renales dando como resultado una glomerulonefritis lo cual es una de las principales causas de mortalidad en pacientes con LES. Es sabido que el alto contenido de arginina es una propiedad fundamental de los anticuerpos anti-DNA en ratones y en pacientes con LES, incluso al agregar arginina aumenta la afinidad por los anti-DNA. Por lo tanto se ha concluido que la patogenicidad de los ANA correlaciona con el contenido y localización de la arginina. El DNA tiene moléculas de arginina en las posiciones 94 y 98. Cuando hay una mutación de arginina en la posición 98 por lisina o por metionina, en apariencia no hay cambios de atracción debido a las cargas positivas de la arginina. Una mutación en la posición 94 del DNA por alanina si afecta la interacción con las moléculas de proteína. La arginina 94 puede enlazar DNA formando anticuerpos²⁶.

La arginina constituye el 8% de los aminoácidos de la colágena humana. La administración de arginina en ratas no eleva la actividad de la arginasa hepática, en cambio con el consumo de proteína aumenta al doble la actividad de la arginasa hepática. Con los resultados aquí obtenidos nos permite sugerir que en los pacientes con LES existe una deficiencia de arginina lo que posiblemente influya en la baja actividad de las enzimas participantes en su metabolismo o bien que las enzimas están bloqueadas por algún compuesto. Además la baja concentración de arginina en sangre indica que en los tejidos también debe estar disminuida lo que hace que la colágena se encuentre alterada en su estructura produciéndose la enfermedad.

La arginina es el principal precursor de la ornitina y cuando esta se encuentra en concentraciones bajas en el plasma sanguíneo se correlaciona con estados de psicosis, stress y con alteraciones a nivel inmunológico. Estos datos nos indican la importancia que tiene la arginina dentro de la enfermedad y se considera que haciendo más estudios de la arginina con relación al LES se pueden obtener resultados que permitan conocer los mecanismos por los cuales se desarrolla la enfermedad de LES y posiblemente también otras enfermedades autoinmunes. En la literatura revisada no se encontró información sobre la arginina en relación al lupus eritematoso siendo esta la primera ocasión en que se hace un estudio sobre arginina y lupus eritematoso.

Por lo tanto es necesario hacer más estudios sobre aspectos metabólicos de la arginina durante la enfermedad con la intención de conocer las causas por las cuales están inhibidas las diferentes enzimas que participan en el metabolismo de la arginina e intentar descubrir el origen de la enfermedad y por otra parte consideramos que su evaluación en los pacientes con LES debe efectuarse antes de que inicien un tratamiento para que pueda servir como apoyo para el diagnóstico de la enfermedad.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ruiz BE, Suarez RJ. Lupus eritematoso sistémico. *Acta Med.* 1992;28:93-102.
2. Manolios N, Schrieber L. Current concepts in the etiopathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). *Aust N Z J Med.* 1986;16(5):729-43.
3. Enriquez-Mejia MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. *Rev Medicina Invest.* 2013;1:1-9.
4. Drayer DE, Reidenberg MM, Reidenberg MM. Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;22(3):251-8.
5. Zacharias W, Koopman WJ. Lupus-inducing drugs alter the structure of supercoiled circular DNA domains. *Arthritis Rheum.* 1990;33(3):366-74.
6. Dubroff LM, Reid RJ Jr. Hydralazine-pyrimidine interactions may explain hydralazine-induced lupus erythematosus. *Science.* 1980;208(4442):404-6.
7. Ruiz BE, Dionisio AM. Evaluación de los niveles de creatina sérica en Lupus Eritematoso Sistémico. *Rev Mex Patol Clin.* 1996;43:35-7.
8. Ruiz BE, Bravo MJ. Ornitina sérica en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Mex Patol Clin.* 1997;44:217-21.
9. Ruiz BE. Arginasa sérica en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Mex Patol Clin.* 2009;56:45-9.
10. Oginsky EL. Isolation and determination of arginine and citrulline. *Methods Enzymol.* 1957;3:639-43.
11. Gonzalez EN, Rothfield NF. Immunoglobulin class and pattern of nuclear fluorescence in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1966;274(24):1333-8.
12. Pegg AE. Recent advances in the biochemistry of polyamines in eukaryotes. *Biochem J.* 1986;234(2):249-62.
13. Winfield JB, Faiferman I, Koffler D. Avidity of anti-DNA antibodies in serum and IgG glomerular eluates from patients with systemic lupus erythematosus. Association of high avidity anti-native DNA antibody with glomerulonephritis. *J Clin Invest.* 1977;59(1):90-6.
14. Featherston WR, Rogers QR, Freedland RA. Relative importance of kidney and liver in synthesis of arginine by the rat. *Am J Physiol.* 1973;224(1):127-9.
15. Rahiala EL, Kekomäki M, Jänne J, et al. Inhibition of pyridoxal enzymes by L-canaline. *Biochim Biophys Acta.* 1971;227(2):337-43.
16. Shih VE, Mandell R, Berson EL. Pyridoxine effects on ornithine ketoacid transaminase activity in fibroblasts from carriers of two forms of gyrate atrophy of the choroid and retina. *Am J Hum Genet.* 1988;43(6):929-33.
17. Kito K, Sanada Y, Katunuma N. Mode of inhibition of ornithine aminotransferase by L-canaline. *J Biochem.* 1978;83(1):201-6.
18. Sipilä I. Inhibition of arginine-glycine aminotransferase by ornithine. *Biochim Biophys Acta.* 1980;613:79-83.
19. Morimoto I, Shiozawa S, Tanaka Y, et al. L-canavanine acts on suppressor-inducer T cells to regulate antibody synthesis: lymphocytes of systemic lupus erythematosus patients are specifically unresponsive to L-canavanine. *Clin Immunol Immunopathol.* 1990;55(1):97-108.
20. Barbul A, Sisto DA, Wasserkrug HL, et al. Arginine stimulates lymphocyte immune response in healthy human beings. *Surgery.* 1981;90(2):244-51.
21. Susskind BM, Chandrasekaran J. Inhibition of cytolytic T lymphocyte maturation with ornithine, arginine, and putrescine. *J Immunol.* 1987;139(3):905-12.

22. Morris DR. A new perspective on ornithine decarboxylase regulation: prevention of polyamine toxicity is the overriding theme. *J Cell Biochem.* 1991;46(2):102–5.
23. Pisetsky DS, Grudier JP, Gilkeson GS. A role for immunogenic DNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):153–9.
24. Schwartz RS, Stollar BD. Origins of anti-DNA autoantibodies. *J Clin Invest.* 1985;75(2):321–7.
25. Portanova JP, Arndt RE, Tan EM, et al. Anti-histone antibodies in idiopathic and drug-induced lupus recognize distinct intrahistone regions. *J Immunol.* 1987;138(2):446–51.
26. Tanner JJ, Komissarov AA, Deutscher SL. Crystal structure of an antigen-binding fragment bound to single-stranded DNA. *J Mol Biol.* 2001;314(4):807–22.



ELSEVIER



Medicina e
Investigación

www.elsevier.es/rmi



ARTÍCULO ORIGINAL

Satisfacción en los cuidadores primarios de los pacientes con parálisis cerebral posterior al tratamiento con VitalStim®



J. Mejía* y P. Baez

Servicio de Terapia Física, Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Sonora, México

Recibido el 28 de octubre de 2014; aceptado el 18 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

VitalStim®;
Deglución;
Disfagia, Satisfacción

Resumen

Introducción: VitalStim® es un aparato de estimulación eléctrica manufacturado para el tratamiento de la musculatura que interviene en la deglución. Los músculos estimulados eléctricamente demuestran un efecto de reentrenamiento positivo, en término de fuerza, resistencia y coordinación.

Objetivo: Determinar el nivel de satisfacción de los cuidadores primarios de pacientes con Parálisis Cerebral posterior al tratamiento de VitalStim®.

Métodos y materiales: El estudio se realizó en las aulas del Centro de Rehabilitación Infantil Teletón en el año 2012, en donde se aplicó un cuestionario de satisfacción a los cuidadores primarios de los pacientes que recibieron el tratamiento. El diseño del estudio es descriptivo ya que se detallaron los beneficios que se obtuvieron con el tratamiento y el nivel de satisfacción de los cuidadores.

Resultados: El número de pacientes incluidos en el estudio fue de veinte: once mujeres y nueve hombres. Dieciocho con diagnóstico de Parálisis Cerebral Tipo Cuadriparesia Espástica Severa, uno con Parálisis Cerebral Tipo Discinética Severa y uno con Paraparesia Espástica. En cuanto a los niveles de satisfacción los rubros mejor evaluados por los cuidadores fueron: tiempo para alimentar al paciente, disminución de sialorrea, disminución de atragantamiento y disminución de enfermedades de las vías aéreas.

Conclusiones: Los resultados del estudio justifican el costo del tratamiento, ya que los beneficios que se obtienen con la aplicación de VitalStim en pacientes con parálisis cerebral que presentan disfagia son disminución en el tiempo de alimentación, atragantamiento y/o ahogo.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia. Real del Arco S/N Col. La Quintas C.P. 83240 Teléfono: 01662 236 55 56, ext. 5618.
Correo electrónico: mejiaj@teleton-son.org.mx (J. Mejía).

KEYWORDS

VitalStim®;
Swallowing;
Dysphagia,
Satisfaction

Satisfaction in primary caregivers of patients with cerebral palsy after VitalStim® treatment

Abstract

Introduction: VitalStim® is an electrical stimulation device manufactured for the treatment of the musculature involved in the swallowing action. The electrically stimulated muscles show positive retraining in terms of force, resistance and coordination.

Objective: To determine the satisfaction level in the primary caregivers of cerebral palsy patients after VitalStim® treatment.

Methods and materials: This study was performed in Teletón Sonora. A satisfaction questionnaire was completed by the primary caregivers of patients treated with VitalStim®.

Results: A total of 20 patients were studied, of whom 11 were girls and nine were boys. Severe spastic quadriplegic cerebral palsy was found in 18 patients, and one patient with severe dyskinetic cerebral palsy, and another patient with spastic paraparesis cerebral palsy. The best scores in satisfaction levels were: improvement in time for feeding, decrease in drooling and choking, and finally a lower number of airway infections per month.

Conclusions: Our results confirm the benefits of VitalStim® treatment in terms of satisfaction levels from the primary caregiver point of view, as well as in the patients with cerebral palsy with swallowing difficulties.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

La parálisis cerebral (PC) se define como "un trastorno de tono postural y del movimiento, de carácter persistente, secundario a una agresión no progresiva a un cerebro inmaduro"¹.

Las causas de la PC se clasifican en función de la etapa en que ha tenido lugar la agresión, estas pueden ser prenatales, perinatales o postnatales (tabla 1).

Las manifestaciones de una lesión cerebral en un niño afectado están determinadas por la extensión de la lesión y la zona del cerebro dañada (tabla 2) y topográficamente a las partes del cuerpo que se ven afectadas (tabla 3).

Se clasifica en leve (no afecta actividades), moderada (requiere cierta ayuda) y severa (dependiente total para las actividades)².

Los problemas gastrointestinales son un problema crónico importante en 80 a 90% de los niños con parálisis cerebral y en los niños con problemas del desarrollo neurológico están en riesgo de sufrir de desnutrición debido a una mala deglución, reflujo gastroesofágico, y estreñimiento³.

Los pacientes con Parálisis Cerebral presentan diversos trastornos, incluyendo alteraciones motoras, sensitivas, visuales, auditivas, respiratorias y de comunicación entre otras. En ocasiones no se menciona a la disfagia como una alteración importante que debe ser tratada⁴.

Los pacientes con lesión cerebral severa son los que presentan más problemas de alimentación. El 99%

Tabla 1 Factores de riesgo

Etapa	Factores
Prenatales	Infecciones intrauterinas, radiaciones, incompatibilidad del factor sanguíneo, efecto de drogas o tóxicos
Perinatales	Hipoxia, acidosis, prematurez, bajo peso
Posnatales	Meningitis, traumatismos craneales, encefalitis

Tabla 2 Clasificación clínica de la parálisis cerebral

Tipo de parálisis	Estructura lesionada
Espástica	Sistema piramidal
Atetósica	Sistema extrapiramidal
Atáxica	Cerebelo y tallo cerebral
Mixta	Combinación de las lesiones anteriores

Tabla 3 Clasificación topográfica de la parálisis cerebral

	Región afectada
Cuadriparesia/plejía	Afectadas las cuatro extremidades
Tetraparesia/plejía	Afectación de las cuatro extremidades, incluyendo el tronco, con predominio de extremidades superiores
Triparesia/plejía	Afectación de las extremidades inferiores y una superior
Monoparesia/plejía	Solo un miembro afectado, por lo general un brazo
Diparesia/plejía	Afectación de las cuatro extremidades con predominio de las inferiores
Hemiparesia/plejía	Afectación de un hemicuerpo

de los pacientes con lesión cerebral severa presentan disfagia⁴.

La disfagia es la expresión de una alteración al tragar, se relaciona con una deglución anormal, aspiración de alimento o líquido, estancamiento con y sin residuos⁴.

Los niños con disfagia presentan alto riesgo de desnutrición, lo que conlleva a problemas de crecimiento y desarrollo, así como un alto impacto en aspiración orofaríngea que produce cuadros frecuentes de neumonía, acumulación de secreciones y problemas respiratorios^{4,5}. Callis et al.⁴ mencionan que del 99% de niños con disfagia: 76% presentan de tipo moderada a grave y 15% profunda, imposibilitando a ambos la ingesta de alimentos por vía oral, lo que expone a procedimientos invasivos como la gastrostomía⁴.

Síntomas de la disfagia

Los pacientes con lesiones cerebrales y disfagia presentan alguno de los siguientes síntomas^{4,6}:

- Historias de neumonía, particularmente por aspiración
- Dificultad para deglutir
- Tos, ahogo y náuseas durante la alimentación
- Vómito
- Rechazo a ciertos alimentos
- Tiempos prolongados de alimentación (mayor a 30 minutos)
- Sospecha clínica de aspiración silenciosa
- Sialorrea excesiva^{4,6}.

Tratamiento para la disfagia

Existen diversas técnicas que mejoran la fuerza, sincronía y coordinación de los músculos que intervienen en el proceso de la deglución. Técnicas compensatorias y específicas que forman parte del tratamiento convencional: cambios en la dieta, modificación del tamaño del bolo, posición de la cabeza durante la deglución, maniobra de Mendelssohn (apoyar y elevar de forma manual la laringe provocando la apertura del Esfínter esofágico superior), y tratamiento con Estimulación Neuromuscular Eléctrica (NMES por sus siglas en inglés *Neuromuscular Electrical Stimulation*) que ayuda a activar músculos a través de la estimulación de los nervios periféricos motores, fortaleciendo músculos débiles, mejorando el control y sincronía de los mismos⁵.

Una de las causas principales de la disfagia en pacientes con lesión cerebral es la debilidad de los músculos que producen la elevación de la faringe durante la deglución, lo que puede llevar a una aspiración al momento de deglutir⁵.

Estudios reportan que la estimulación eléctrica faríngea produce un grado de contracción de los músculos esternohioideo y omohioideo que interfieren en el proceso de la deglución⁵⁻⁷. Durante la estimulación del área suprahioidea se observó una elevación del hioides del 66.8% en pacientes con lesión cerebral fue mayor, que en pacientes normales que deglutían líquidos sin el empleo de la estimulación eléctrica⁸.

Carnaby-Mann y Crary^{9,10} realizaron un metanálisis para examinar los efectos terapéuticos de la estimulación

eléctrica neuromuscular y concluyeron que la estimulación eléctrica mejora la habilidad para deglutir^{9,10}.

Freed y Blumfeld reportaron que la estimulación eléctrica faríngea es mejor, ya que incrementa el flujo sanguíneo local, reduce edemas a través de la reducción del flujo extracelular, mayor reclutamiento de unidades motoras y activación selectiva de fibras musculares tipo II^{9,10}.

El uso de la estimulación eléctrica neuromuscular se ha vuelto popular, ya que diversos estudios han mostrado que la estimulación eléctrica es un tratamiento efectivo para pacientes con lesión cerebral que presentan disfagia⁸⁻¹¹. Los desarrolladores de dispositivos de electro estimulación superficial afirman que "la mayoría de los pacientes demostraron una mayor elevación de la laringe con la estimulación durante el primer período de sesiones". Si estas afirmaciones son correctas, entonces la estimulación superficial podría ser preferible a la estimulación intramuscular, porque la estimulación de la superficie es no invasiva y podría ser más fácil de usar que la implantación intramuscular¹².

La estimulación eléctrica se utiliza actualmente en el tratamiento de problemas de deglución, aunque se conoce poco acerca de los efectos fisiológicos en los músculos propios del proceso¹³.

Es importante una clara comprensión de la historia natural del desarrollo motor en la parálisis cerebral, ya que es difícil evaluar el impacto de las intervenciones sin conocer la evolución de la enfermedad¹⁴.

VitalStim®

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha reconocido la existencia de literatura que describe el uso de la estimulación eléctrica en el mejoramiento de la función muscular⁴.

Recientemente, se reconoce a VitalStim® como un aparato de estimulación eléctrica manufacturado para el tratamiento de la musculatura que interviene en la deglución. Y lo logra revisando una muestra de 850 sujetos con un rango de éxito de más del 90%. Alrededor de 300 casos se han seguido por 3 años con iguales resultados satisfactorios.

Se dice que los músculos estimulados eléctricamente demuestran un efecto de reentrenamiento positivo, en término de fuerza, resistencia y coordinación⁴, traducidos en:

- Incremento en el contenido de proteínas del músculo contráctil.
- Incremento en la cantidad de enzimas usadas en el trabajo aeróbico.
- Incremento en el número y tamaño de las mitocondrias.
- Incremento de la densidad capilar⁴.

Este efecto se incrementa y mantiene por el ejercicio voluntario simultáneo y subsecuente. El mejoramiento de la función muscular se nota por el incremento de su función contráctil y aun más si se realiza una retroalimentación positiva al combinarla con la contracción voluntaria e intencional por parte del paciente⁴.

Los beneficios de la estimulación eléctrica sumados al ejercicio voluntario se explican por las diferencias entre la contracción voluntaria y la evocada ya mencionadas⁴.

Satisfacción en servicios de salud

La revisión de la literatura indica que en muchas partes del mundo en desarrollo, la percepción de la calidad del cuidado es un aspecto que influye considerablemente en la decisión de las personas de consultar los servicios de salud¹⁵.

La satisfacción de los usuarios de los servicios de salud ha venido adquiriendo notable importancia como indicador de la calidad de la atención en salud desde la década de 1980. Para que la atención que brinda el personal de salud sea de calidad, requiere la aplicación de conocimientos científicos y técnicos, de relaciones interpersonales cálidas y de un ambiente físico agradable¹⁵.

Los datos de las encuestas de satisfacción de los pacientes, pueden ayudar a los proveedores de atención de salud a desarrollar estrategias para la prestación de la atención que facilite la retención de los pacientes actuales y el reclutamiento de nuevos pacientes¹⁶.

Usualmente las autoridades de salud recomiendan realizar una identificación de la satisfacción del paciente y de los servicios para poder mejorarlos. Obteniendo datos de la satisfacción de los pacientes se utiliza como garantía de calidad para la acreditación de hospitales y centros de salud primaria¹⁷.

Se considera calidad en la atención sanitaria, al conjunto de características técnicas, científicas, materiales y humanas que debe reunir el cuidado de la salud de las personas, a fin de asegurar el mayor número posible de años de vida saludable, a un costo social y económicamente válido, tanto para el sistema como para la población¹⁸.

Dentro de la calidad de la atención médica, interactúan seis áreas propuestas por Galán Morera, estas son: demanda, oferta, proceso, resultados e impacto, al final de estos se puede evaluar el nivel de satisfacción de los usuarios como un indicador de impacto de la calidad de la asistencia recibida¹⁹.

Según Philip Kotler²⁰ la satisfacción del cliente se define como "el nivel del estado de ánimo de una persona que resulta de comparar el rendimiento percibido de un producto o servicio con sus expectativas"

Dado que los cuestionarios y artículos relacionados con la satisfacción en servicios de salud que se consultaron y se hace referencia; abarcan aspectos más generales (instalaciones, personal, atención, costos, horarios, etc.) en cuanto a satisfacción y no cuanto al resultado esperado de un tratamiento específico.

Este estudio se basó en los resultados obtenidos de un cuestionario que se elaboró para determinar la satisfacción del tratamiento con VitalStim^{®18,21}.

Métodos y materiales

Características del lugar donde se realizó el estudio

Se realizó en las aulas del Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, se citó a los cuidadores primarios de los pacientes que recibieron tratamiento con VitalStim[®] para aplicarles un cuestionario de satisfacción (tabla 4).

Tabla 4 Cuestionario de satisfacción

Nombre del paciente:	Edad:	Sexo:	Diagnóstico:
Nombre del cuidador:	Edad:	Sexo:	Parentesco:

• Seleccione del 1 al 5 según la satisfacción que haya obtenido posterior al tratamiento con VitalStim[®] siendo:

1. Muy mala (totalmente insatisfecho)
2. Mala
3. Regular
4. Bueno
5. Muy bueno (totalmente satisfecho)

Diseño de estudio

Es un estudio observacional, prospectivo, transversal y descriptivo.

Tipo de estudio

Observacional.

Grupos de estudio

A. Características de los casos

Cuidadores primarios de los pacientes con diagnóstico de Parálisis Cerebral moderada y severa que recibieron tratamiento con VitalStim[®] en el año 2012.

B. Criterios de selección

1. Inclusión:

- Pacientes con parálisis cerebral moderada y severa entre 7 y 18 años de edad que recibieron mínimo un bloque de 10 sesiones de tratamiento con VitalStim[®] durante el año 2012 en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Sonora.

2. Exclusión:

- Cuidadores primarios que no concluyeron el cuestionario de satisfacción.
- Pacientes que no recibieron tratamiento.
- Pacientes que no tuvieron diagnóstico de Parálisis Cerebral.
- Pacientes que no contaron con diagnóstico de parálisis cerebral infantil y su diagnóstico este en estudio.
- Pacientes que no se encontraban en un nivel Gross Motor IV y V.

3. Eliminación y no inclusión:

- Pacientes dados de baja por incumplimiento de reglamento en el año 2012.
- Pacientes que no terminaron el tratamiento.
- Pacientes cuyo cuidador primario no estuvo de acuerdo en contestar cuestionario.
- Fallecimiento

Tamaño de la muestra

Muestra: no probabilística de casos consecutivos.

Número total de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

RESULTADOS

Servicio de VitalStim® 2012

El número total de pacientes que tomaron el servicio de VitalStim® en el año 2012 fueron 35, de los cuales 20 fueron incluidos en el estudio. Los pacientes que no se tomaron en cuenta fueron por las siguientes razones: 4 pacientes dados de baja por faltas, 2 defunciones, 5 pacientes eliminados por las siguientes causas: 4 pacientes foráneos que no pudieron asistir para contestar el cuestionario y otro con diagnóstico diferente a parálisis cerebral, 4 pacientes que no concluyeron el tratamiento (no terminaron al menos un bloque de 10 terapias).

- Total de pacientes que tomaron el servicio: 35
- Pacientes incluidos en el estudio: 20
- Pacientes dados de baja: 4
- Defunciones: 2
- Excluidos: 5
- No concluyeron tratamiento: 4

Edad

La edad promedio de los pacientes fue de 10.46 años (rango de 5 a 18 años):

- Pacientes hombres: 9
- Pacientes mujeres: 11

Diagnóstico

- Parálisis cerebral paraparesia espástica severa: 1
- Parálisis cerebral cuadriparesia espástica severa: 18
- Parálisis cerebral discinética severa: 1

Respuestas del cuestionario

La satisfacción que haya obtenido posterior al tratamiento con VitalStim®:

1. Muy mala (totalmente insatisfecho)
2. Mala
3. Regular
4. Bueno
5. Muy bueno (totalmente satisfecho)

Disminución en el tiempo de alimentación

Para la disminución de tiempo para alimentar al paciente se encontró lo siguiente.

En la figura 1 se puede observar que de la totalidad de cuidadores, 14/20 estuvieron totalmente satisfechos, 4/20 encontraron una satisfacción buena, y 2/20 se encontraron regularmente satisfechos.

Al disminuir el tiempo de alimentación refleja un mejor trabajo muscular para lograr deglutir el bolo alimenticio, lo cual se traduce a su vez en una mejoría en cuanto a disminución de la sobrecarga de trabajo de los cuidadores primarios y enfoque de ese tiempo en atender otras necesidades básicas de los niños con parálisis cerebral.

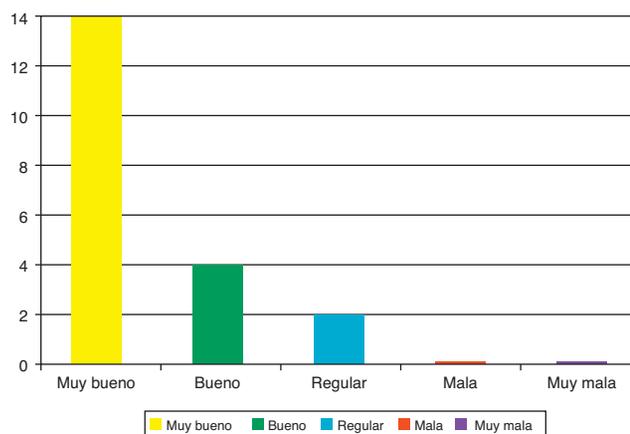


Figura 1 Disminución en el tiempo de alimentación.

La opción de tratamiento con VitalStim® pretende incrementar la calidad de vida, pero además influir positivamente en la expectativa de vida reduciendo aquellas condiciones que constituyen riesgo de muerte al influir positivamente en la nutrición del paciente.

Disminución de sialorrea

Es necesario trabajar de manera interdisciplinaria con los servicios de terapia ocupacional y de lenguaje como una forma de reforzar y trabajar este rubro e incluso considerarlos como primera línea de tratamiento, ya que la sialorrea o salivación excesiva está dada por diversos factores como: debilidad en músculos de cara, maloclusión de cavidad oral, control deficiente de cuello, mal posicionamiento de la cabeza y dificultad para tragar.

VitalStim® no tiene como objetivo principal disminuir la sialorrea, es un efecto secundario que se obtiene con el tratamiento y se potencia tratando los puntos antes mencionados.

La mayoría de los cuidadores se encontraron totalmente satisfechos con la disminución de la sialorrea, ya que normalmente tenían que cambiar al paciente de ropa y babero muchas veces al día. Notaron mejoría con algunas sesiones de VitalStim® (fig. 2).

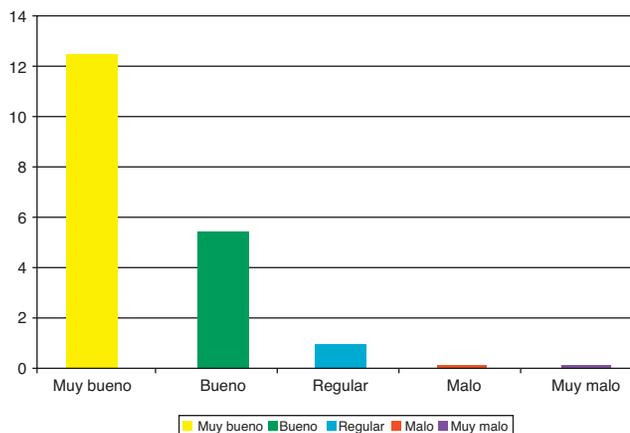


Figura 2 Disminución de sialorrea.

Cabe mencionar que los pacientes con mayor satisfacción recibieron además otro tipo de terapias, por lo que consideramos influyó en la mejoría final, esto nos indica que la combinación de varias terapias y técnicas pueden mejorar el pronóstico funcional.

Proceso de masticación

Doce cuidadores se encontraron totalmente satisfechos con los resultados obtenidos en la masticación.

Consideramos que aquellos que no encontraron satisfacción adecuada fue a causa de la severidad del padecimiento que condiciona el desarrollo de un proceso complejo como lo es la masticación.

Según los resultados de nuestro trabajo, consideramos que se requiere más tiempo de tratamiento y la intervención de terapia de lenguaje con técnicas específicas, alternando la terapia oral-motora con el tratamiento de VitalStim® ayudaría a los pacientes a mejorar y tener una masticación más eficaz, esto mejoraría la transición de una consistencia a otra y a su vez el consumo de mayor cantidad de alimento, beneficiando de forma nutricional al paciente.

Disminución de atragantamiento

De acuerdo a la disminución de atragantamiento, tos y vómito, ya sea por líquidos o sólidos, los resultados fueron los siguientes.

Los veinte cuidadores se encontraron totalmente satisfechos ya que uno de los principales problemas a los que se enfrentan durante la alimentación es a la obstrucción parcial de la vía aérea (atragantamiento) principalmente con sólidos y en ocasiones ahogo con líquidos.

Uno de los principales beneficios del tratamiento con VitalStim® es mejorar la fuerza, sincronía y coordinación de los músculos que participan en la deglución, por lo tanto disminuye la aspiración de alimento hacia vía aérea, mejorando la mecánica de la deglución, la alimentación de los pacientes y disminuyendo en gran manera las enfermedades respiratorias ocasionadas por alimento que va a vías aéreas (fig. 3).

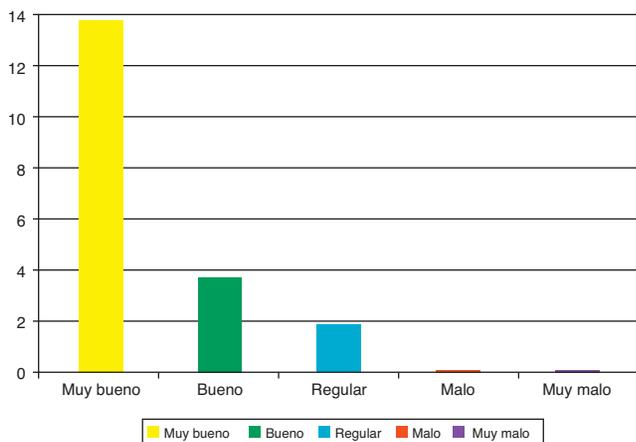


Figura 3 Disminución de atragantamiento.

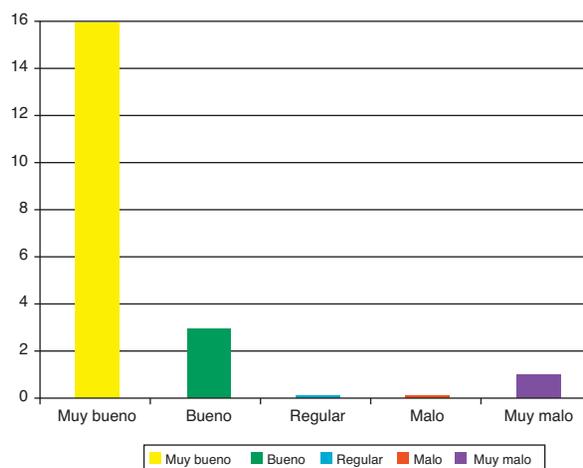


Figura 4 Disminución de enfermedades en vía aéreas.

Disminución de enfermedades en vías aéreas

Quince de los cuidadores se encuentran totalmente satisfechos ya que el número de hospitalizaciones disminuyó debido a que al mejorar el proceso de la deglución se espera una disminución en el número de aspiraciones y su principal complicación que es la neumonía. Los cuidadores observaron que disminuyeron las enfermedades de vía aéreas e incluso el acumulo de secreciones (fig. 4).

Transición de consistencias

En la mayoría de los casos se registró una total satisfacción sin embargo se requiere continuar trabajando durante la terapia, la progresión de alimentos de consistencias más suaves hasta llegar al picado fino y de esta forma trabajar conjuntamente la masticación. Como ya se había mencionado anteriormente es muy importante el trabajo en equipo con otras áreas para mejorar este rubro, incluso la cooperación de los cuidadores que se encargan de la alimentación de los pacientes para dar la consistencia adecuada al nivel de maduración y fuerza de cada paciente.

Tolerancia

Se observó que al incluir en la terapia los alimentos de diferente temperatura y textura se logró incrementar la variedad de alimentos que el paciente podía ingerir, mejorando así la ingesta de alimentos y a su vez brindando mayores nutrientes que mejoran la calidad de vida del paciente.

Transición de instrumentos de alimentación

Se observan variaciones entre las respuestas ya que la tercera parte no logra una transición de instrumentos de alimentación. Se sugiere trabajar en equipo con el área de terapia de lenguaje y terapia ocupacional para mejorar en este rubro.

Conclusiones

Los resultados del presente estudio indican que el tratamiento con VitalStim® confiere una notable mejoría en la satisfacción para alimentar al paciente mejorando con esto la calidad de vida del paciente, disminuye significativamente los atragantamientos, todo esto conlleva a una mejoría en el aumento de peso y nutrición del paciente ayudando a prevenir las consecuencias de bajo peso y desnutrición como infecciones de repetición aunado a las micro aspiraciones.

Asimismo este estudio no apoya únicamente a VitalStim® como herramienta para el manejo o mejoría de la masticación y consideramos útil y necesario el manejo conjunto de terapia ocupacional y terapia de lenguaje para reforzar este rubro.

Consideramos que los resultados obtenidos, justifican el uso y costo del tratamiento por los beneficios en términos de morbilidad, obtenidos con el empleo del VitalStim® teniendo como parámetro los resultados observados en los pacientes y la satisfacción de los cuidadores primarios.

Discusión

Los pacientes con parálisis cerebral presentan diversos trastornos que incluyen alteraciones motoras, visuales, auditivas, comunicación, deglución, entre otras; esta última muy importante ya que repercute en la morbimortalidad del paciente.

Existen diversos tratamientos convencionales que ayudan a mejorar este proceso sin embargo; la estimulación eléctrica neuromuscular ayuda a acelerar los resultados, siendo VitalStim® un tratamiento que mejora la fuerza muscular, resistencia, coordinación y en general el proceso de deglución.

En este estudio se encontró que los pacientes con parálisis cerebral de tipo cuadriparesia espástica severa son los que presentan más datos asociados a alteraciones en la mecánica de la deglución, en cuanto al género se detectó que es mayor el número de mujeres que presentan estos datos.

Algunos estudios han reportado una respuesta exitosa con este tipo de terapia, demostrando una mejoría en 97% de los pacientes después de 10 sesiones de terapia de una hora²².

Leelamanit et al.²³ realizaron un estudio en donde se valoró la mejoría de la disfagia faríngea utilizando periodos de terapia entre 5 a 30 días dependiendo de la severidad de la disfagia²³.

Consideramos importante realizar una adecuada valoración médica para elegir a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para llevar a cabo el tratamiento con VitalStim® así como contar con los estudios clínicos correspondientes que descarten alteraciones que sean motivo de exclusión para llevar a cabo el tratamiento.

1. Calidad del servicio al llevar a cabo la aplicación del tratamiento con VitalStim:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. La disminución de tiempo para alimentar al paciente fue:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. La disminución en la cantidad de sialorrea (salivación excesiva) en el paciente fue:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. La mejoría en el proceso de masticación fue:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

5. Se obtuvo una disminución de atragantamientos, tos, vómito ya sea por líquidos o sólidos:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. Posterior a la aplicación del tratamiento disminuyeron las enfermedades en vías aéreas (ejemplo: neumonía) de una forma:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. El cambio o transición de una consistencia de alimentos a otros fue:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. El logro a mayor tolerancia a algunos alimentos de diferente sabor, textura y temperatura fue:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. El logro de una transición de instrumentos de alimentación ejemplo: biberón-vaso-popote fue:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

10. En general los beneficios obtenidos con el tratamiento y la satisfacción que se lleva del servicio fue:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Fejerman FA. Neurología Pediátrica. 2^a ed Buenos Aires: Panamericana; 1997.
- Fonseca GC. Manual de Medicina de Rehabilitación. 1.ª ed Colombia: Manual Moderno; 2002.
- Chong SK. Gastrointestinal problems in the handicapped child. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13(5):441-6.
- Manual de usuario Vital Stim therapy. 1.a impr. Febrero 2003; revisado en noviembre 2003.
- Hutton JL, Cooke T, Pharoah PO. Life expectancy in children with cerebral palsy. *BMJ.* 1994;309(6952):431-5.
- Sullivan PB, Lambert B, Rose M, et al. Prevalence and severity of feeding and nutritional problems in children with neurological impairment: Oxford Feeding Study. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(10):674-80.
- Arvedson J, Rogers B, Buck G, et al. Silent aspiration prominent in children with dysphagia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994;28(2-3):173-81.
- Kim DY, Koh ES, Kang BS, et al. Effects of electrical stimulation for dysphagia caused by stroke. *J Korean Acad Rehabil Med.* 2008;32:9-14.
- Beom J, Kim SJ, Han TR. Electrical stimulation of the suprahyoid muscles in brain-injured patients with dysphagia: a pilot study. *Ann Rehabil Med.* 2011;35(3):322-7.

10. Wijting Y, Freed M. VitalStim therapy training manual. 1.^a ed Hixon: Chattanooga group; 2004. p. 108–9.
11. Ludlow CL, Humbert I, Saxon K, et al. Effects of surface electrical stimulation both at rest and during swallowing in chronic pharyngeal dysphagia. *Dysphagia*. 2007;22(1):1–10.
12. Humbert IA, Poletto CJ, Saxon KG, et al. The effect of surface electrical stimulation on hyolaryngeal movement in normal individuals at rest and during swallowing. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101(6):1657–63.
13. Kim SJ, Han TR. Effect of surface electrical stimulation on hyolaryngeal movement. *Neuromodulation*. 2009;12:134–40.
14. Wood E, Rosenbaum P. The gross motor function classification system for cerebral palsy: a study of reliability and stability over time. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(5):292–6.
15. Castillo E, Chesla CA, Echeverry G, et al. Satisfacción de los familiares cuidadores con la atención en salud dada a adultos y niños con cáncer. *Colomb Med*. 2005;36 3 Supl 2:43–9.
16. Goldstein MS, Elliot SD, Guccione AA. The development of an instrument to measure satisfaction with physical therapy. *Phys Ther*. 2000;80(9):853–63.
17. Hush JM, Cameron K, Mackey M. Patient satisfaction with musculoskeletal physical therapy care: a systematic review. *Phys Ther*. 2011;91(1):25–36.
18. Galeano H, Furlán C, Auchter M, et al. Nivel de satisfacción con la atención de enfermería en un hospital pediátrico. *Universidad Nacional del Nordeste. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas*; 2006.
19. Galan M, Malagon L, Ponton I. Auditoría en salud. Bogotá: Médica Panamericana; 1997.
20. Kotler P. Dirección de Mercadotecnia. 8. ^a ed Lima: Pearson Educación; 2001. p. 40–1.
21. Donabedian A. Evaluación de la calidad de la atención médica. *Publicación Científica N. 534. OPS*; 1992.
22. Madrigal R, Sánchez E, García L. *Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación. Tratamiento en alteraciones de deglución con estímulo eléctrico comparado con terapia habitual en pacientes con daño neurológico moderado*. 2010;22(4):118–22.
23. Leelamanit V, Limsakul C, Geater A. Synchronized electrical stimulation in treating pharyngeal dysphagia. *Laryngoscope*. 2002;112(12):2204–10.



ELSEVIER



Medicina e
Investigación

www.elsevier.es/rmi



ARTÍCULO ORIGINAL

Instructivos para tratamientos con yodo-131. Resultado de un sondeo a pacientes



A. Ruiz-Juvera^{a,*}, A. Flores-Rebollar^b y J. Sepúlveda-Méndez^a

^a Departamento de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D. F., México

^b Dirección de Medicina, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D. F., México

Recibido el 30 de abril de 2014; aceptado el 4 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 29 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Radioyodoterapia;
Radioyodo;
Yodo-131;
Tratamientos para
hipertiroidismo;
Ablación para cáncer
de tiroides

Resumen

Introducción: Por lo general, los pacientes que reciben tratamientos con materiales radiactivos, como yodo-131 para hipertiroidismo o Cáncer de Tiroides, no están informados sobre la radioyodoterapia y acuden a recibirla con temor. Con el objeto de orientarlos, se escribió un instructivo, que se entrega con regularidad a todos los pacientes al solicitar su cita.

Materiales y métodos: Durante un año se realizó un breve interrogatorio a 291 pacientes, antes de tomar el yodo-131, con 4 preguntas para conocer su estado emocional y la información que tenían del tratamiento, para escribir un folleto informativo sobre tratamientos con yodo-131 menores a 30 mCi para pacientes hipertiroides. Basado en sus opiniones y sugerencias se realizaron dos folletos más, uno con modificaciones y otro para pacientes con Cáncer de Tiroides.

Resultados: El primer folleto se repartió a pacientes al programar cita. Se reestructuró la información, en forma de preguntas y respuestas y se escribió el de Tratamientos para Cáncer de Tiroides, con ayuda de endocrinólogos y médicos nucleares. Los borradores se repartieron durante 6 meses a pacientes al solicitar cita para tratamientos. Las opiniones recibidas fueron positivas en contenido y claridad, por lo que se editaron nuevamente.

Conclusiones: La entrega de estos instructivos, es de ayuda porque resulta muy sencillo para los pacientes leer en el folleto las medidas de protección radiológica, fomentando la cultura de la seguridad, no solo en los pacientes sino también en los médicos. Además, se cumple con la normatividad de la ley nuclear vigente.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia. Calle Vasco de Quiroga # 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan 14 000, México, D. F., México.
Correo electrónico: seguridad_radiologica@hotmail.com (A. Ruiz-Juvera).

KEYWORDS

Radioactive iodine treatment;
Iodine-131 treatment;
Hyperthyroidism treatment;
Ablation for thyroid cancer

A patient guide for iodine-131 treatment: Results of a patient questionnaire**Abstract**

Introduction: After the completion of a questionnaire by patients who were treated with iodine-131 for hyperthyroidism and thyroid cancer at our Institution. A simple treatment guide, to allay fears and doubts, was prepared and presented to patients on the day they requested their appointment.

Materials and methods: The questionnaire consisted in asking 291 patients four questions before receiving 131 iodine treatment during one year: a) are you afraid or nervous about your iodine-131 treatment? b) Do you know what it is for? c) Did your medical doctor give you enough information about it? d) Did you look for information from relatives, friends or the internet? With this information, a guide was written for the patients who received less than 30 mCi of iodine-131 treatment. Suggestions from the patients lead us to improve the guide and to prepare a guide for thyroid cancer treatments.

Results: First guide had 8 pages with illustrative images. A new guide in a question-answer form, and the guide for patients who received iodine-131 for thyroid cancer, were written after consulting with Endocrinologists, Nuclear Medical Physicians, and foreign guides. The draft guide was used as a preliminary test with patients for six months. Most of the comments were positive for clearness and contents.

Conclusions: Giving those guides is part of Mexican regulations. It has been of great help to inform patients, as it is a simple way to understand radioactive iodine treatments, as well as the most important radiation protection rules. It is also a way to promote safety culture in patients and their medical doctors.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

En el Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ), se reciben cada semana entre 6 a 8 pacientes para terapia con yodo-131, como parte de su tratamiento por enfermedad tiroidea, generalmente hipertiroidismo¹. Aunque este procedimiento se realiza desde hace más de 50 años en nuestro Instituto, en los últimos años ha incrementado el número de pacientes que lo reciben, por lo que, en grupo, se les ofrece una breve explicación del procedimiento y las medidas básicas de protección radiológica que deben seguirse², asumiendo que el médico tratante les ha explicado con anterioridad lo que compete al tratamiento.

Se ha observado que la mayoría de los pacientes acuden al servicio, con nerviosismo, mala información o temor, por el desconocimiento que tienen de este tipo de terapias, sobre todo los pacientes que reciben dosis altas por metástasis o cáncer de Tiroides, por lo que surgió la inquietud de elaborar una encuesta para los pacientes, con los puntos más importantes que debieran conocer sobre su enfermedad y la terapia del radioyodo. Apoyados por la literatura internacional, tomamos en cuenta la importancia de la actitud de los pacientes frente a situaciones desconocidas en las que a veces no se les informa claramente las medidas de seguridad ni se les pide su opinión^{3,4}.

Del resultado de la encuesta se elaboró un instructivo informativo para que tanto los pacientes como los médicos, comprendan mejor el efecto que produce el yodo-131 en su Tiroides y que los médicos orienten adecuadamente

sobre estas terapias y den seguridad a sus pacientes. Con motivo de esta investigación, se revisaron guías en la literatura internacional⁵⁻⁷ que resultan muy complicadas para nuestros pacientes y que lejos de ayudarles los confunden aún más.

En este trabajo se pretende alertar a los interesados en la importancia de dedicar un tiempo en elaborar guías adecuadas para sus pacientes, en clínicas, hospitales públicos o privados o en la consulta particular. La guía debe ser clara y simple de leer. Aquí se dan sugerencias de los puntos principales que inicialmente se consideraron para escribir la primera guía y se ha ido modificando, quitando párrafos, usando idioma más sencillo, añadiendo ilustraciones alusivas y finalmente dando como resultado un folleto explicativo breve y claro para los pacientes.

Las guías o instructivos pueden solicitarse en su formato original (PDF) al correo electrónico de "correspondencia". Se cuenta con la de 2011 para tratamientos de pacientes con hipertiroidismo y la de 2013 modificada en forma de preguntas y respuestas, además de la de tratamientos para pacientes con cáncer de tiroides.

Métodos y materiales

Antes de la elaboración de estas guías, se contaba con hojas sencillas con las medidas de seguridad radiológica que los pacientes debían llevar a cabo después del tratamiento y como refuerzo a estas, se daba una pequeña plática a los pacientes, antes de recibir el tratamiento. Esta plática se implementó desde 1994 y por lo general, la encargada de

seguridad radiológica, el endocrinólogo o el médico nuclear, era responsable de aclarar las dudas de los pacientes respecto a sus tratamientos. Así, con el paso del tiempo y la experiencia ganada, la normatividad nuclear, nos obligó a entregar por escrito datos e instrucciones para los pacientes, a través de la NOM-013-2009⁸, que se publicó en el Diario Oficial de la Federación en 1995 para revisión y entró en vigor hasta 1999.

Se escribieron guías y recomendaciones en hojas que algunas veces se entregaban a los pacientes y no fue sino hasta 2009, cuando se inició el proyecto de elaborar una guía impresa para pacientes que recibirían tratamientos con yodo-131 y se tomó en cuenta la necesidad de los pacientes mediante una encuesta.

Aplicación de la encuesta

Sondeo de preguntas

Se inició un sondeo con preguntas simples, para posteriormente escribirlas a manera de encuesta y hacer una evaluación estadística de las respuestas, con el fin de tomar una medida asertiva al respecto. Antes de comenzar con la explicación usual del tratamiento, mencionamos que se pretendía realizar una encuesta formal para futuros pacientes y que a través de un sondeo a preguntas breves, se podría elaborar. Ellos se mostraron sumamente cooperativos e interesados y se expresaron con honestidad. Las preguntas fueron: a) ¿Está usted nervioso o temeroso? b) ¿Sabe en qué consiste su tratamiento? c) ¿Su médico le proporcionó la información adecuada para su tratamiento? y d) ¿Buscó información con familiares, amigos o en internet?

Resultado del sondeo

El resultado de este sondeo, en relación a las 4 preguntas antes mencionadas, se hizo durante dos meses, entre aproximadamente 60 pacientes (47 mujeres y 13 hombres) fue: para la pregunta a) el 80% de los pacientes sentía nerviosismo o temor; b) el 50% tenían idea de los beneficios del tratamiento, pero desconocía cómo funcionaba; c) 30% había recibido información de su médico y el resto no había entendido y no quiso preguntar más; d) el 15% consultó Internet y 25% platicó con familiares o amigos.

Habiendo encontrado entre los pacientes, una variedad social y cultural muy importante, el aplicar una encuesta, no era la manera adecuada de conseguir la información. Por lo anterior, se realizaron las mismas 4 preguntas a todos los pacientes, por el resto del año.

De los pacientes (291) que participaron, se encontró que la mayoría tenían un desconocimiento sobre el tratamiento por desinformación de sus médicos y que era importante recalcar sobre la metodología, sus beneficios y se escribió la guía, sencilla y fácil de entender, como respuesta a sus dudas y temores.

Comprensión del primer borrador de la guía

Se elaboró primeramente un instructivo informativo para mejor comprensión de pacientes y médicos, enfatizando el

efecto que produce el yodo-131 en la Tiroides del paciente hipertiroides y su seguridad. Se revisó por los endocrinólogos, tomando en cuenta nuestra experiencia y alguna de la Asociación Americana de Tiroides⁶. Se dio a leer a 10 pacientes con escolaridad media (preparatoria) y 20 que cursaron únicamente primaria, el primer grupo opinó que la guía estaba completa y accesible y el segundo grupo mencionó que sí entendían.

Resultados

Para dar una idea de la estructuración del instructivo informativo, a continuación se transcribe la original, que fue modificándose como a continuación se describe.

Guía para tratamiento con yodo-131 de pacientes con hipertiroidismo

Tratamiento con yodo radiactivo para hipertiroidismo

Introducción. *Usted aceptó su tratamiento con yodo radiactivo, y firmó un consentimiento en el que menciona que la única contraindicación para el tratamiento es el embarazo y la lactancia. También dice que algunos pacientes requieren una 2.ª o 3.ª dosis de yodo y que un porcentaje de pacientes puede caer en hipotiroidismo que es más fácil de controlar, con medicamentos o dosis de reemplazo hormonal.*

Para que usted esté tranquilo de recibir el tratamiento, es importante que lea lo que a continuación se menciona, con el objeto de que esté enterado de que se le administrará material radiactivo, cómo va a funcionar este material en su glándula, cuáles son las medidas de seguridad que debe seguir y lo más importantes es que sepa que es un procedimiento usado desde hace mucho tiempo, en infinidad de pacientes y que está reglamentado por la Ley.

Normatividad. *El uso de material radiactivo en México está reglamentado por la Ley a través de la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias, que depende de la Secretaría de Energía y quien otorga licencias para tener el material radiactivo y administrarlo en los pacientes, con la condición de que los pacientes sean advertidos de esto y se les indique por escrito de las medidas de seguridad radiológica más importantes que debe seguir y por qué. Existe una norma oficial mexicana NOM-NUCL-013-2009, llamada "Requerimientos de seguridad radiológica para egresar a pacientes a quienes se les ha administrado material radiactivo", donde se establecen todos estos lineamientos.*

Yodo radiactivo (yodo-131) y su función en la glándula tiroidea. *El yodo radiactivo que usted va a recibir se llama yodo-131 y la cantidad que se le va a administrar es menor a 30 mCi, por lo que de acuerdo a la Ley usted puede retirarse a su casa, después de recibirlo.*

Este material tiene la gran ventaja de que se va a concentrar en la glándula Tiroidea, donde va a hacer su función, es decir una vez bebido, es absorbido por el tracto gastrointestinal y posteriormente, captado por la glándula tiroidea.

El yodo ubicado en las células tiroideas, va a emitir radiación beta, que son electrones, que destruirán las células para disminuir la secreción de hormonas tiroideas. Estos electrones no salen de su cuello, actúan allí en las células que lo absorbieron. Sin embargo, el yodo-131, también

posee una radiación llamada radiación gamma, que son ondas electromagnéticas y salen de su cuello en todas direcciones. Esta radiación gamma es la que recibirían sus familiares si usted no sigue las indicaciones de protección radiológica en lo que respecta a tiempo y distancia.

Otra característica del yodo-131 es que decae o disminuye cada 8 días, a la mitad; a esto se le llama vida media y es una propiedad de los materiales radiactivos. Por eso, si usted supone que alguna de sus pertenencias se contaminó con yodo, deje pasar un tiempo, para que se vaya reduciendo la actividad. Se dice que al cabo de 10 vidas medias, ya no existe radiactividad (80 días) de este yodo-131.

Administración del yodo-131. Por lo general, los tratamientos para hipertiroidismo, se administran el día viernes de todas las semanas. Se aprovecha este día para que si usted trabaja o estudia, pueda permanecer en su casa el fin de semana contando el viernes. El horario es de 9:30 a 11:30. Asisten entre 6 a 8 personas.

En este tiempo, recibimos a los pacientes, se revisan sus expedientes clínicos y se hacen ciertas preguntas obligatorias a cada paciente, con el objeto de verificar que no exista embarazo ni lactancia y que el paciente que toma "tapazol", lo haya suspendido entre 3 a 5 días antes de la toma de yodo.

Posteriormente se imparte una pequeña plática para reforzar puntos importantes de seguridad radiológica y se resuelven dudas particulares.

El yodo se administrará de manera oral, con la cantidad indicada por su médico en milicurios (unidad de la radiactividad) en un vaso de plástico pequeño con agua y el paciente lo bebe atrás de sus dientes y con mucho cuidado, procurando no agitar el vasito para evitar derramar el líquido que pudiera contaminar su ropa o el área donde le sea administrado.

Medidas de protección y seguridad radiológica. Todas las sugerencias que hacemos de seguridad radiológica son precauciones para evitar riesgos, porque no se sabe con exactitud qué le sucedería a sus familiares si estuvieran en contacto con usted. Es decir como medida de seguridad radiológica se dice que toda irradiación innecesaria, debe evitarse. Por lo anterior es conveniente que siga las indicaciones que se le han dado por escrito.

Para que usted tenga mayor conocimiento sobre la radiactividad, y pueda entender mejor cómo puede permanecer en su domicilio durante estos días, es importante hablar de "irradiación" y "contaminación".

El término "irradiación" se refiere a que en cuanto usted beba el yodo-131, se convierte en una fuente radiactiva y va a irradiar desde su cuerpo, principalmente desde su cuello, radiación gamma, a su alrededor, recuerde que son ondas electromagnéticas que saldrán de su cuerpo en todas direcciones. Si usted está lejos de sus familiares ellos no serán irradiados. Si usted entra a una habitación, irradia, pero si sale de esta, en la habitación no queda radiación.

Un ejemplo sencillo es el foco de luz. Si está prendido, se percibe la luz, si está en un cuarto emitirá radiación, si sale de este ya no, igual que si apagara el foco, esa luz ya no se percibirá.

La "contaminación" en seguridad radiológica, se define como la radiactividad que está en un sitio no deseado. En el caso de la terapia con yodo-131, el sitio deseado es el cuello donde está la glándula Tiroides. Como el yodo-131 se

va a excretar por los fluidos biológicos, estos van a sitios específicos, como el drenaje, un papel higiénico, su ropa interior, etc. Por lo anterior, difícilmente usted contaminará alguna cosa. Muchas veces los familiares limitan a los pacientes a entrar a ciertos lugares de la casa o tocar algunos objetos. Esto no tiene sentido porque ustedes no van a contaminar nada y si el sudor de sus manos es transferido a algún objeto, la presencia de yodo-131 es mínima y usted puede limpiar el objeto con un trapo húmedo.

Vuelta a casa. Para que usted no irradie a la gente que lo acompañe en el trayecto a su casa, es importante que no use transporte donde vaya mucha gente. Si es el caso, procure no permanecer cerca de niños y mujeres embarazadas y piense que sus compañeros de viaje solo estarán cerca de usted unos minutos y por única vez. Si va a usar autobús foráneo, no use el sanitario del autobús y ocupe asientos de la parte posterior y al lado de la ventanilla del autobús.

Modificación y formato de la primera guía para hipertiroidismo

Se pasó el instructivo informativo al Departamento de Educación para la Salud del INCMNSZ, para que le dieran el formato de folleto o guía. Los expertos en comunicación, nos hicieron varias sugerencias en el orden, quitar información, simplificar el contenido, añadir ilustraciones de lo que resultó el primer folleto: "Tratamientos con yodo-131 para pacientes con Hipertiroidismo. Medidas de Seguridad Radiológica", se editó en septiembre de 2011. Consta de 8 páginas media esquila con ilustraciones y el tiraje fue de mil unidades.

El contenido está dividido en 5 puntos con una introducción. 1. Normatividad. 2. Administración del yodo radiactivo (cómo, cuándo y dónde). 3. Cómo funciona el 131-I en la glándula Tiroides. 4. Cuáles son las medidas de protección y seguridad radiológica. 5. Éxito de los tratamientos con yodo-131 en el mundo.

Después de distribuir con regularidad este folleto a los pacientes, el día que recibirían su tratamiento, recibimos comentarios sobre la importancia de contestar preguntas concretas y entregarlo antes a los pacientes, para darles oportunidad de asimilar la información.

Modificación al primer folleto en forma de preguntas y respuestas y escritura para tratamientos de cáncer de tiroides

Se reestructuró la información en forma de preguntas y respuestas y al mismo tiempo se escribió el folleto para pacientes que reciben tratamientos con yodo-131 para cáncer de tiroides.

Los manuscritos fotocopiados se repartieron como prueba preliminar durante 6 meses a los pacientes que acudieron a solicitar cita para tratamientos, ya fuera para hipertiroidismo o para cáncer de tiroides. Todas las opiniones recibidas fueron positivas en cuanto a contenido y claridad. Los nuevos folletos se editaron en diciembre de 2013, con formato similar pero de tamaño esquila, de 12 páginas cada uno.

Así, el folleto "Tratamiento con yodo-131 para Hipertiroidismo" se diseñó en 6 incisos con un total de 26 preguntas

con sus respuestas concretas y sencillas de entender. A) Solicitud de cita para tratamiento. B) De los tratamientos con yodo. C) De la administración del tratamiento con yodo radiactivo, D) El yodo-131 en la glándula Tiroides y posibles riesgos. E) Qué tipo de protección debo llevar a cabo. F) De camino y en casa. Se editó un tiraje de 400 unidades.

La aceptación de este formato fue mejor, por el tamaño, la presentación de la información y se empezó a ofrecer a todos los pacientes el día que solicitaban su cita, para que si existía alguna duda concreta, se le resolviera el día del tratamiento.

Por último, el de "Tratamientos con yodo-131 para tejido residual o metastásico después de cirugía por Cáncer de Tiroides", en la que debe explicarse a los pacientes con detalle el por qué de su internamiento y el seguimiento. Este folleto consta de 10 incisos muy sencillos de leer: 1. Indicaciones para pacientes; 2. solicitud del tratamiento con yodo-131; 3. internamiento; 4. administración del yodo radiactivo; 5. función del yodo-131 en el tejido remanente o metástasis después de la cirugía de la glándula tiroides; 6. medidas de protección y seguridad radiológica; 7. durante su estancia en el hospital; 8. conceptos útiles de seguridad radiológica; 9. regreso a casa; cuidados en casa; 10. cita a rastreo corporal o gammagrama con radiactividad residual. La edición fue de 400 ejemplares.

Conclusiones y comentarios

El entregar estos folletos informativos a los pacientes, cumple con la NOM-013-NUCL-2009⁸ y ha sido de gran ayuda informarlos por este medio, ya que resulta sencillo para ellos leer en un impreso sobre el tratamiento con yodo radiactivo y las medidas de protección radiológica. Los primeros folletos resultaron de mucha utilidad, sin embargo el tamaño era muy pequeño y la lectura se dificultaba para algunos pacientes y nos dio opción a mejorarlos en contenido, tamaño y presentación de la información.

Aunque lleva solo unos meses de haberse empezado a distribuir los nuevos folletos los pacientes los solicitan, por referencia de otros pacientes o porque toman un segundo tratamiento y los han apreciado y elogiado.

Actualmente, el contenido impreso de los folletos, se vuelve a explicar a los pacientes antes de recibir su yodo-131 y como ya cuentan con información, se hace mas sencilla y amigable la administración de estos tratamientos que en pasados años, resultaba incómodo para los pacientes o los que administrábamos el yodo radiactivo.

Estamos seguros que la utilidad del material impreso, es invaluable pues el paciente podría consultarla y obtener información para evitar incurrir en accidentes o continuar con temores infundados al recibir este tipo de tratamiento. Además, el uso que los médicos endocrinólogos le pueden dar a este material, puede resultarles benéfico, ya que cuando comienzan su especialidad, no están familiarizados con este tipo de tratamientos y esto los mantendría bien informados y con conocimientos para orientar a sus pacientes.

Se desea dar a conocer ante esta amable audiencia este trabajo, para recibir todo tipo de recomendaciones y sus

experiencias sobre los miedos infundados de los pacientes y cómo solucionarlos. Sugerimos implementar cursos, como ya tanto se ha mencionado, con este tipo de temas para la preparación de los médicos, que tienen la posibilidad de tranquilizar a sus pacientes, para hacerlos sentir con la seguridad y confianza suficiente para acudir a sus terapias y tratamientos.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A las comunicólogas del Departamento de Educación para la Salud, quienes realizaron el diseño y aportaron ideas muy útiles: Lic. Claudia Márquez y Lic. Claudia Ramírez. A la Dra. Alejandra González Ruiz por sus acertadas sugerencias y plantear la necesidad de informar a través de preguntas y respuestas. A la Dra. Ofelia González Treviño, quien impulsó y permitió la realización de este trabajo y no pudo participar en la elaboración final del manuscrito, con toda la admiración y cariño a la endocrinóloga, jefa de Medicina Nuclear y amiga, esperando su pronta recuperación.

Bibliografía

1. Ruiz-Juvera A, González-Treviño O. La aplicación de la seguridad radiológica en pacientes con enfermedad benigna y maligna de Tiroides, tratados con yodo radiactivo (131-I). Experiencia de diez años. En: Memorias de la XX Reunión Anual de la SMSR y XIII Congreso Anual de la SNM. Ixtapa, Zihuatanejo, diciembre de 2002. p. 741-7.
2. Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias. Reglamento General de Seguridad Radiológica. DOF, 22 de noviembre de 1988.
3. Sawka A, Straus S, Gafni A, et al. How can we meet the information needs of patients with early stage papillary Thyroid Cancer considering radioactive iodine remnant ablation? *Clinical Question. Clin Endoc.* 2011;74:419-23.
4. Sawka AM, Goldstein DP, Brierley JD, et al. The impact of thyroid cancer and post-surgical radioactive iodine treatment on the lives of thyroid cancer survivors: a qualitative study. *PLoS One.* 2009;4(1):e4191.
5. Safety Reports Series No. 63. Release of patients after radionuclide therapy. Viena, Austria: International Atomic Energy Agency; 2009.
6. American Thyroid Association [consultado 15 Nov 2009]. disponible en: <http://www.thyroid.org/patients/patient>.
7. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. Lo que usted necesita saber sobre el cáncer de tiroides. Junio 2013 [consultado 12 Nov 2010]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/necesita-saber/tiroides/page7#yodo>
8. Norma Oficial Mexicana NOM-013-NUCL-2009. Requerimientos de seguridad radiológica para egresar a pacientes a quienes se les ha administrado material radiactivo. DOF 20 octubre 2009.



ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis de costos del control prenatal y atención obstétrica en mujeres embarazadas con peso normal y obesidad



A.M. Santamaría Benhumea^a, J.C. Díaz Montiel^a, P.A. Sil Jaimes^a,
J.E. Herrera Villalobos^{a,*}, M.Á. López Esquivel^a, N.H. Santamaría Benhumea^a,
J.A. Gutiérrez Ramírez^a, E. Hernández Garduño^a y A. del Arco Ortiz^b

^a Unidad de Investigación, Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz", Toluca, Estado de México, México

^b Dirección de Educación y Capacitación en Salud, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D. F., México

Recibido el 24 de noviembre de 2014; aceptado el 2 de diciembre de 2014
Disponibile en Internet el 23 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Obesidad;
Embarazo;
Costo

Resumen

Antecedentes: La obesidad es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, como diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. En las últimas tres décadas la prevalencia de obesidad ha aumentado en el ámbito mundial. Para el 2008 en México los costos atribuibles a la obesidad fueron de 42,000 millones de pesos, equivalente al 13% del gasto total de salud y al 0.3 del PIB. Sin embargo en México existe poca información en cuanto al costo adicional que se deriva de embarazos en mujeres con obesidad. **Objetivo:** Determinar y comparar el costo del control prenatal y de atención obstétrica en mujeres embarazadas con peso normal y con obesidad.

Métodos: Se estudiaron mujeres embarazadas de Enero a Diciembre de 2012. El rango de edad fue 19-37 años de edad y con índice de masa corporal pregestacional (IMCPG) normal ($< 24.9 \text{ kg/m}^2$) o con obesidad (IMCPG $> 30 \text{ kg/m}^2$). Se costeo el control prenatal (basado en el número de consultas), la atención obstétrica, la vía de resolución y la hospitalización en pesos mexicanos al momento del estudio.

Resultados: Hubo 34 pacientes con IMCPG normal, y 48 pacientes con obesidad. La edad promedio fue de 27 años. Comparando con el grupo normal, los costos en el grupo obesidad se incrementaron 57% en la atención obstétrica (media en pesos mexicanos 3029.41 para el grupo

* Autor para correspondencia: Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz", Paseo Tollocan S/N esquina Mariano Matamoros, Col. Universidad, C.P. 50130, Toluca, Estado de México, México. Teléfono: (722) 2765540.

Correo electrónico: je.herrera44@hotmail.com (J.E. Herrera Villalobos).

normal vs. 4770.83 grupo obesidad $p < 0.0001$), en la vía de resolución se incrementaron 15%, (6221.41 vs. 7128.56 respectivamente, $p < 0.001$); en la hospitalización se incrementaron 43%, (1407.56 vs. 2012.50 respectivamente $p < 0.0001$). El costo total se incrementó 23% (16,992 vs. 20,828.56, $p < 0.0001$).

Conclusión: Los costos en mujeres con obesidad embarazadas son mayores que en las mujeres con peso normal por lo que se sugiere la implementación de un programa dirigido al control de peso pregestacional y gestacional para así disminuir costos adicionales.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Overweight;
Pregnancy;
Cost

Cost analysis of prenatal and obstetric care in pregnant women of normal weight and obesity

Abstract

Background: Obesity is the one of the major modifiable risk factors for the development of chronic non-communicable diseases, such as diabetes mellitus and cardiovascular disease. In the last three decades the prevalence of obesity has increased worldwide. In 2008 in Mexico the cost attributable to obesity amounted 42,000 million Mexican pesos (about 3 million Euros), equivalent to 13% of total health expenditure and 0.3% of the GDP. Worldwide, there is little information regarding the additional cost that results from pregnancies in women with obesity. **Objective:** To determine and compare the cost of prenatal and obstetric care in normal weight and overweight pregnant women.

Methods: Pregnant women were studied from January to December of 2012. Women with normal weight had prenatal body mass index (PN-BMI) of $<25 \text{ kg/m}^2$ and the overweight $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. The costs of prenatal care (based on the number prenatal consultations), obstetric care (number of consultations during hospitalization), method of delivery (vaginal vs. cesarean), and length of hospital stay were calculated in Mexican Pesos at the time of study.

Results: There were 34 patients with normal weight, and 48 overweight pregnant women. The mean age was 27 years (range 19-37). Compared with women with normal weight, the costs in overweight women increased by 57% for the obstetric care (mean in Mexican Pesos of 3029.41 for the normal-weight group vs. 4770.83 for the overweight group, $P < .0001$ group), by 15%, (6221.41 vs. 7128.56 respectively, $P < .001$) for method of delivery; and the cost increased by 43% (1407.56 vs. 2012.50 respectively $P < .0001$) for hospitalization length of stay expenses. The total cost increased by 23% (vs. 16992 20828.56, $P < .0001$) in overweight women.

Conclusion: The costs in overweight pregnant women are higher than in women with normal weight. These findings indicate the need for the implementation of a program aimed to reduce prenatal and gestational weight in order to decrease additional costs.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

El sobrepeso y la obesidad han ido en aumento en todo el mundo durante los últimos 30 años¹, convirtiéndose en un problema de salud pública² y de interés para los dirigentes en este sector. La obesidad materna se define por exceso de tejido adiposo, definida por un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m^2 ³, es la comorbilidad más frecuente durante del embarazo⁴ y se asocia con un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad materna⁵⁻⁷.

En países como México más de 50% de la población adulta tiene sobrepeso u obesidad^{8,9}. La prevalencia de obesidad abdominal en México es 74.0%, mayor en mujeres (82.8%) que en hombres (64.5%)¹⁰. Esta epidemia de obesidad no excluye a las mujeres en edad reproductiva o embarazadas¹¹. El 51% de las mujeres mexicanas en edad

reproductiva tienen sobrepeso u obesidad¹², lo que indica que más de la mitad de mujeres inician el embarazo con exceso de peso.

Las mujeres embarazadas con obesidad tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves perinatales, se recomienda restricción de peso y aumento de la atención prenatal¹³. La norma oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993 establece que la mujer embarazada debe tener como mínimo cinco consultas prenatales, iniciando preferentemente en las primeras doce semanas de gestación¹⁴.

En 2008 los costos atribuibles a la obesidad en México fueron de 42,000 millones de pesos, equivalente a 13% del gasto total en salud lo que equivaldría a 0.3% del Producto Interno Bruto^{2,7}. El programa de salud materno perinatal en 2003 representó el 85% del gasto de salud reproductiva,

principalmente por complicaciones en embarazo, parto, puerperio y en el recién nacido^{15,16}.

En México no existen estudios que determinen el costo de la obesidad asociada al embarazo, por lo tanto, el presente estudio pretende determinar el costo de la atención prenatal y obstétrica de mujeres embarazadas mexicanas.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de Costos realizado del 01 de Enero de 2012 al 31 de Diciembre de 2012 en el Hospital de tercer nivel Materno Perinatal "Mónica Pretelini Saenz" en Toluca, Estado de México. Se estudiaron mujeres embarazadas de 19 a 37 años de edad con peso normal u obesidad clasificadas de acuerdo a su índice de masa pre gestacional (IMCPG). El índice de masa corporal se definió como el peso en kilogramos dividido por la estatura en metros al cuadrado¹⁷ mujeres con peso normal fueron aquellas con IMCPG de $< 24.9 \text{ kg/m}^2$ sin comorbilidades incluyendo diabetes, hipertensión arterial, preeclampsia o eclampsia. Las mujeres con Obesidad tuvieron IMCPG $> 30 \text{ kg/m}^2$, el costo del control prenatal (CCP) se obtuvo basado en el costo por consulta con el Ginecologista o sub especialista. El costo por consulta se estableció en base al salario del médico especialista dividido entre las horas laborables por día. Un CCP adecuado se define como el tener por lo menos cinco consultas prenatales de acuerdo a la norma oficial mexicana NOM-007-SSA2-1993¹⁴. El costo de la atención obstétrica se obtuvo basado en el número de vistas a las pacientes durante su hospitalización. La vía de resolución del embarazo fue parto normal o cesárea. El costo del parto normal y de cesárea al momento del estudio fue de \$5,267.00 y \$7,682.00 basado en los insumos y mano obra especializada. Los costos son expresados en pesos mexicanos al momento del estudio.

Se realizó estadística descriptiva e inferencial en donde se utilizaron medidas de asociación y t de Student, buscando establecer una asociación estadística con un valor $p < 0.05$.

Se hizo un análisis vertical que consiste en determinar el peso mexicano proporcional (en porcentaje) que tiene cada costo dentro del costo total analizado y un análisis horizontal que considera la diferencia (aumento o disminución) entre los costos analizados¹⁸. Esto permite determinar la composición y estructura de los costos en embarazos con peso normal y obesidad.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del hospital, de acuerdo a lo establecido en la Declaración de Helsinki¹⁹ y cumplieron con lo estipulado en la Ley General de Salud²⁰, Título Quinto Investigación para la Salud, Capítulo Único, así como el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos²¹.

Resultados

Se estudiaron 34 pacientes con peso normal, y 48 con obesidad. La media de edad fue de 27 ± 6 años. El promedio de consultas de control prenatal fue de 8.5 ± 4.7 en mujeres con obesidad y de 7.8 ± 5.02 en el grupo normal. La media del costo de control prenatal por ginecoobstetras en el grupo de las mujeres con obesidad fue mayor ($4260.41, \pm 2347.45$) que en las de peso normal ($3,926.47, \pm 2,507.96$) pero no

hubo diferencia estadísticamente significativa $p = 0.53$. El promedio de consultas de subespecialidad fue de 5.3 ± 4.9 con obesidad y de 4.7 ± 5.8 con peso normal. La media del CCP de subespecialidad en el grupo de las mujeres con obesidad fue mayor ($2656.25, \pm 2497.13$) que la de mujeres con peso normal ($2367.64, \pm 2921.46$) sin diferencia estadísticamente significativa $p = 0.63$. El promedio de consultas de atención obstétrica fue de 9.5 ± 4.9 con obesidad y de 6.6 ± 3.6 con peso normal, la media del costo de atención obstétrica fue mayor que en mujeres con obesidad que en las normales $4,770.83, \pm 2,494.58$ vs. $3029.41, \pm 1808.82$ respectivamente, $p < 0.001$. La media del costo de la vía de resolución en el grupo obesidad fue mayor que en las normales ($7,128.56, \pm 1,025.75$ vs ($6,221.41 \pm 1,206.42$), $p < 0.001$). El promedio de días de hospitalización fue de 2.2 ± 0.6 en grupo obesidad y de 1.5 ± 0.6 en el normal. La media del costo de días de hospitalización fue mayor en el grupo obesidad que en el grupo normal, $2012.5, \pm 619.52$ vs $1407.05, \pm 609.21$, $p < 0.0001$. El costo total fue también mayor en el grupo obesidad $20,828.56, \pm 5966.67$ vs $16,992 \pm 6,831.71$ $p < 0.0001$ (tabla 1).

En comparación con las mujeres de peso normal, el aumento del costo en el grupo obesidad para la atención obstétrica fue del 57%, de hospitalización del 43% y del total del 23% (tabla 2).

El costo total en embarazadas con obesidad fue de \$999,771.00 y las de peso normal de \$577,728 expresado en moneda nacional mexicana al momento del estudio.

Discusión

En este estudio encontramos que los costos de atención obstétrica, vía de resolución, días de hospitalización y el costo total fueron mayores en mujeres con obesidad comparados con los de mujeres de peso normal.

En el análisis de costos horizontal se registró un aumento de 57% en el costo de atención obstétrica en el grupo obesidad lo que indica que el costo es más de la mitad del costo promedio de mujeres del grupo normal. En el caso del costo promedio unitario total en embarazadas con obesidad fue de \$ 20,828.56 y en normales de \$16,992.00, representando un aumento del 23% al pertenecer al grupo de mujeres con obesidad.

No hubo diferencia en cuanto a los costos de control prenatal y de subespecialidad en ambos grupos, la explicación de esto es que posiblemente las mujeres obesas no hayan acudido a consulta externa aun teniendo citas. Nuestros resultados contrastan con un estudio que mostró altos costos en consultas externas en mujeres obesas²².

El costo económico de la obesidad es un problema de salud público. Según una reciente revisión sistemática, los costos de salud asociados con la obesidad pueden representar entre el 0.7% y el 2.8% del gasto sanitario total de un país, además, se encontró que los individuos obesos obtuvieron costos médicos aproximadamente 30% mayor que sus pares de peso normal²³.

En un estudio realizado para resumir las estimaciones de costos y comparar los costos atribuibles a la obesidad en los diferentes países de Europa Occidental, se encontró que los costos estimados de obesidad oscilan 0.09% a 0.61% del Producto Interior Bruto (PIB)²⁴.

Tabla 1 Análisis de costos entre mujeres embarazadas de peso normal y obesas

	Peso normal (IMC 18 a 24) n = 34 Media (DE) ^a	Obesas (IMC > 30) n = 48 Media (DE)	Valor <i>p</i> ^b
Costos de control prenatal	3,926.47 (2,507.96)	4,260.41 (2,347.45)	0.53
Costos de subespecialidad	2,367.64 (2,921.46)	2,656.25 (2,497.13)	0.63
Costos de atención obstétrica	3,029.41 (1,808.82)	4,770.83 (2,494.58)	< 0.001*
Costos de vía de resolución	6,221.41 (1,206.42)	7,128.56 (1,025.75)	< 0.001*
Costos de hospitalización	1,407.05 (609.21)	2,012.5 (619.52)	< 0.0001*
Costo total	16,992 (6,831.71)	20,828.56 (5,966.67)	< 0.01*

DE: desviación estándar.

* Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos < 0.05.

^a Estimados en pesos mexicanos al momento del estudio.^b Valor de *p* obtenido de la prueba de *t* de Student.

La estimación del costo de la obesidad es un tema de impacto no solo de salud sino también social de interés público para los dirigentes políticos y de salud. Sin embargo, la estimación de costos no solo puede ser utilizada para establecer las prioridades en el uso de recursos de la salud sino también para mejorar la conciencia pública sobre los impactos económicos negativos de la obesidad. Estudios realizados en Canadá, Alemania, Nueva Zelanda y Estados Unidos han estimado el costo de la obesidad, concluyendo que una proporción considerable en dólares se designan al tratamiento y manejo de comorbilidades relacionadas con la obesidad²⁵⁻²⁸.

Estudios realizados en países de Asia incluyendo Corea, Taiwán, China, y en Hong Kong han estimado los costos socioeconómicos anuales de las enfermedades crónicas atribuibles al sobrepeso y la obesidad entre los adultos

concluyendo que el sobrepeso y la obesidad han aumentado los costos de salud dando lugar a una mayor prevalencia y mayores costos de síndrome de enfermedades relacionados con el metabolismo sugiriendo desarrollar intervenciones efectivas para el control de la epidemia de la obesidad y por lo tanto la prevención de enfermedades crónicas²⁹⁻³².

Galtier-Dereure et al. en el año 2000 realizaron un estudio en el Hospital de Montpellier, Francia en el que determinaron que el costo promedio de la atención prenatal hospitalaria fue 5 veces mayor en las madres que tenían sobrepeso antes del embarazo que en las mujeres de control de peso normal¹¹.

En cuanto los costos de la obesidad en el embarazo Denison et al. en 2013 demostraron que el índice de masa corporal (IMC) materno tanto alto como bajo se asocian con

Tabla 2 Análisis de costos vertical y horizontal entre mujeres embarazadas de peso normal y obesas

Grupo	N	Costo promedio por grupo*	Análisis vertical a costo total	Análisis horizontal a porcentaje (%) de aumento
<i>Costos de control prenatal</i>				
Con obesidad	48	\$ 4,260.41	20%	9%
Normales	34	\$ 3,926.00	23%	
<i>Costos de subespecialidad</i>				
Con obesidad	48	\$ 2,656.25	13%	12%
Normales	34	\$ 2,367.00	14%	
<i>Costos de atención obstétrica</i>				
Con obesidad	48	\$ 4,770.83	23%	57%
Normales	34	\$ 3,029.41	18%	
<i>Costos de vía de resolución</i>				
Con obesidad	48	\$ 7,128.56	34%	15%
Normales	34	\$ 6,221.41	37%	
<i>Costos de hospitalización</i>				
Con obesidad	48	\$ 2,012.50	10%	43%
Normales	34	\$ 1,407.56	8%	
<i>Costo total</i>				
Con obesidad	48	\$ 20,828.56	100%	23%
Normales	34	\$ 16,992.00	100%	

* Estimados en pesos mexicanos al momento del estudio.

un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo, el aumento del número de ingresos maternos a urgencias, así como el aumento en los costos de hospitalización por factores socio demográficos y las complicaciones clínicas³³, lo que se asemeja a lo reportado en nuestro estudio.

Nuestro estudio tuvo limitantes como el tamaño de muestra lo que podría incidir en los resultados. La aplicación de criterios de inclusión es influenciada por la disponibilidad y uso de los recursos correspondientes. Además, estos resultados se basan principalmente en los datos registrados en los resúmenes clínicos, que no han sido completamente estandarizados. Aunado a ello no se incluyeron en el análisis los costos adicionales generados por complicaciones posteriores a la resolución obstétrica tanto en la madre como en el neonato.

Se recomienda la inclusión de costos relevantes como el cálculo del costo incremental por calidad de vida ajustada por año de vida ganado, pruebas de laboratorio, medicamentos, así como la adquisición y la continua renovación del equipo médico que puedan dar una mejor valoración integral a los embarazos con obesidad con el objetivo de detectar a tiempo comorbilidades o complicaciones asociadas a obesidad y así tratarlas oportunamente con la subsecuente disminución y prevención de costos en embarazos considerados de alto riesgo.

Conclusión

Nuestro estudio indica que la obesidad en el embarazo representa una considerable carga económica ya que los costos en mujeres con obesidad fueron mayores que en las mujeres con peso normal. Tomando en cuenta que el nivel de obesidad sigue en aumento en mujeres embarazadas, se requieren de nuevos estudios de investigación para estimar que morbilidades y complicaciones asociadas a obesidad representan el mayor costo durante el embarazo. Contando con más evidencias de alto costo justificaría la implementación de un programa dirigido al control de peso pregestacional y gestacional para así disminuir los costos adicionales con importantes beneficios en salud para las mujeres y sus hijos, así como los beneficios económicos para el sistema de salud en México.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ananthapavan J, Sacks G, Moodie M, et al. Economics of obesity—learning from the past to contribute to a better future. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(4):4007–25.
2. Encuesta Nacional de Salud. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012 [consultada 14 May 2014]. Disponible en: <http://www.insp.mx/ensanut/>
3. Nava DP, Garduño GA, Pestaña MS, et al. Obesidad pregestacional y riesgo de intolerancia a la glucosa en el embarazo y diabetes gestacional. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2011;76(1):10–4.
4. Fitzsimons KJ, Modder J. Centre for Maternal and Child Enquires. Setting maternity care standards for women with obesity in pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(2):100–7.
5. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, et al. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health*. 2007;7:168.
6. Denison FC, Price J, Graham C, et al. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term. *BJOG*. 2008;115(6):720–5.
7. Linné Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev*. 2004;5(3):137–43.
8. Gutierrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Publica (MX); 2012.
9. Zonana-Nacach A, Baldenebro-Preciado R, Ruiz-Dorado MA. Efecto de la ganancia de peso gestacional en la madre y el neonato. *Salud Publica Mex*. 2010;52(3):220–5.
10. Barquera S, Campos NI, Hernández BL, et al. Prevalence of obesity in Mexican adults 2000-2012. *Salud Publica Mex*. 2013;55 Suppl 2:S151–60.
11. Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr*. 2000;71 5 Suppl:1242S–8S.
12. Perichart P, Balas M, Schiffman E, et al. Impacto de la obesidad pregestacional en el estado nutricional de mujeres embarazadas en la Ciudad de México. *Ginecol Obstet Mex*. 2006;74:77–88.
13. Nagle C, Skouteris H, Hotchin A, et al. Continuity of midwifery care and gestational weight gain in obese women: a randomised controlled trial. *BMC Public Health*. 2011;11:174.
14. Norma Oficial Mexicana. NOM-007-SSA2-1993. Atención a la mujer durante el embarazo, parto y puerperio a recién nacidos. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio [consultado 14 May 2014]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/007ssa23.html>
15. Cahuana L, Ávila L, Pérez R, et al. Análisis del gasto en salud reproductiva en México, 2003. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;20(5):287–98.
16. Cuentas en salud reproductiva y equidad de género. Estimación 2008 y comparativo 2003-2008 [consultado 14 May 2014]. Disponible en: http://www.generosaludreproductiva.salud.gob.mx/descargables/transparencia/Cuentas_en_salud_reproductiva_y_equidad_de_gxnero_2008_final.pdf
17. Organización Mundial de la Salud. Sobrepeso y obesidad [consultado 24 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/html>
18. Pabon H. Fundamentos de costos. México: Alfaomega; 2012.
19. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [consultado 24 Ago 2014]. Disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf
20. Ley General de Salud [consultado 24 Ago 2014]. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/LEY_GENERAL.DE.SALUD.pdf
21. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud [consultado 24 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compilrglsgms.html>
22. Morgan KL, Rahman MA, Macey S, et al. Obesity in pregnancy: a retrospective prevalence-based study on health service utilisation and costs on the NHS. *BMJ Open*. 2014;4(2):e003983.

23. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev.* 2011;12(2):131–41.
24. Müller-Riemenschneider F, Reinhold T, Berghöfer A, et al. Health-economic burden of obesity in Europe. *Eur J Epidemiol.* 2008;23(8):499–509.
25. Birmingham CL, Muller JL, Palepu A, et al. The cost of obesity in Canada. *CMAJ.* 1999;160(4):483–8.
26. Sander B, Bergemann R. Economic burden of obesity and its complications in Germany. *Eur J Health Econ.* 2003;4(4):248–53.
27. Swinburn B, Ashton T, Gillespie J, et al. Health care costs of obesity in New Zealand. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21(10):891–6.
28. Wolf AM, Colditz GA. Social and economic effects of body weight in the United States. *Am J Clin Nutr.* 1996;63 3 Suppl:466S–95.
29. Kang JH, Jeong BG, Cho YG, et al. Socioeconomic costs of overweight and obesity in Korean adults. *J Korean Med Sci.* 2011;26(12):1533–40.
30. Fu T, Wen T, Yeh P, et al. Costs of metabolic syndrome-related diseases induced by obesity in Taiwan. *Obes Rev.* 2008;9 Suppl 1:68–73.
31. Zhao W, Zhai Y, Hu J, et al. Economic burden of obesity-related chronic diseases in Mainland China. *Obes Rev.* 2008;9 Suppl 1:62–7.
32. Ko GT. The cost of obesity in Hong Kong. *Obes Rev.* 2008;9 Suppl 1:74–7.
33. Denison FC, Norwood P, Bhattacharya S, et al. Association between maternal body mass index during pregnancy, short-term morbidity, and increased health service costs: a population-based study. *BJOG.* 2014;121(1):72–81.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Una visión de la medicina respiratoria en el Viejo Mundo



H.M. Tlatoa-Ramírez, H.L. Ocaña-Servin* y J. Bermeo-Mendez

Centro de Medicina de la Actividad Física y el Deporte (CEMAFyD), Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

Recibido el 9 de junio de 2014; aceptado el 20 de junio de 2014
Disponible en Internet el 7 de abril de 2015

PALABRAS CLAVE

Catarrh;
Amigdalitis;
Neumonía;
Tratamiento en el
siglo XVI

Resumen Para los médicos antiguos, el entorno se consideraba un factor etiológico importante en las enfermedades, en especial las respiratorias. Los síntomas importantes eran: tos, expectoración y disnea, y se agregaban dolor, pulso y fiebre. Junto a ellos se tenían aforismos sintomáticos. En relación con las enfermedades, los médicos de la antigüedad conocían múltiples enfermedades respiratorias, muchas de ellas de difícil diagnóstico por sus manifestaciones clínicas tan disímolas o porque se confundían entidades. En este trabajo se asocian las manifestaciones como se describían en la antigüedad con los diagnósticos actuales de las enfermedades respiratorias para identificar como más frecuentes: catarrh, amigdalitis y neumonía. Se menciona el tratamiento empleado en cada uno de ellos.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Catarrh;
Tonsillitis;
Pneumonia;
Treatment in 16th
century

A view of respiratory medicine in the old world

Abstract For the physicians in the old world, the environment was considered an important etiological factor in diseases, and in particular respiratory ones. The major symptoms were cough, expectoration and dyspnea, as well as pain, fever and pulse. Joining them were the anecdotal symptoms. As regards disease, doctors of old knew of multiple respiratory diseases, many of which were difficult to diagnosis due to their different clinical manifestations, or because the conditions were confused. Catarrh, tonsillitis and pneumonia were the most frequent. In this work, the signs and symptoms as described in the 16th century are compared with current

* Autor para correspondencia. Eduardo Monroy Cardenas s/n, Col. San Buenaventura, Toluca, Estado de México, México CP 50110.
Tel.: +722 2780802.

Correo electrónico: hectorl.ocana@gmail.com (H.L. Ocaña-Servin).

diagnoses of respiratory diseases in order to identify the more frequent ones such as, catarrh, tonsillitis and pneumonia associated more frequent. The treatment employed in each of them is mentioned.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

Para los médicos antiguos, el entorno se consideraba un factor etiológico importante en las enfermedades, en especial las respiratorias. La caracterización de los diferentes síntomas y signos es fundamental en medicina. En la actualidad, los síntomas y signos respiratorios son las manifestaciones prioritarias que todo médico debe reconocer en todos los pacientes aquejados por una enfermedad. Tales elementos no fueron olvidados por nuestros antepasados y formaron parte de la actividad médica cotidiana frente a los pacientes. Incluso, con gran agudeza, fueron valorados de un modo que difícilmente podría ser superado aun en nuestro momento histórico.

Los síntomas importantes eran: tos, expectoración y disnea, y se agregaban dolor, pulso y fiebre. Junto a ellos se tenían aforismos sintomáticos: Hipócrates había formulado una gran variedad de sentencias en relación con diversos momentos de la práctica médica: el diagnóstico, el tratamiento y la prevención; en el caso de enfermedades respiratorias destacan algunas de ellas¹:

- Con la tos arrojan esputo de distintos colores una veces rojos, amarillos, rojo amarillentos y otros negros o lívidos.
- La acción de toser es propia de los órganos respiratorios y la de escupir es consecuencia de la afección.
- No encerréis los humores que se han vertido hacia adentro, sino sacad sus evacuaciones.
- Hay que fomentar en el enfermo en gran medida el baño. Pues se siente bien después de él y mal si no se baña¹.

En relación con las enfermedades, los médicos de la antigüedad conocían múltiples enfermedades respiratorias, muchas de ellas de difícil diagnóstico por sus manifestaciones clínicas tan disímiles o porque se confundían entidades, pero se cree posible reunir los datos cardinales y referirlos a conceptos conocidos en la actualidad.

Material y método

En este trabajo se asociaron las manifestaciones como se describían en la antigüedad con los diagnósticos actuales de las enfermedades respiratorias para identificar como más frecuentes: catarro, amigdalitis y neumonía y se menciona el tratamiento empleado en cada una de ellas.

Resultados

Catarro

El catarro se considerada un flujo preternatural del humor excrementicio de la cabeza, que cae en partes de abajo, ante todo en las fauces o el paladar, el pulmón o el pecho, o la nariz. Cuando fluye a la nariz, se produce el catarro más ligero, en las fauces o la boca resulta peor y el más difícil es el que fluye al pulmón. Las variedades de catarro se clasificaban en 2 grupos sintomáticos a las que correspondían tratamientos diferentes: si es frío (más frecuente) se siente pesadez en la cabeza y zumbido en el oído, la voz se oscurece por la nariz hasta volverse gutural y la cara se edematiza y palidece, la boca se llena de flema viscosa y aguanosa, los ojos lloran sin querer. En contraste, en caso de ser caliente, se siente mucha sed, las venas de los ojos se entumescen o hinchan, se sufren bochornos y el sueño es más corto y ligero^{1,2}.

EL tratamiento consistía en purgas ligeras y sangría: en caso del catarro caliente, se hace sangría de la vena de la cabeza y se aplican ventosas a la espalda, se puede administrar en su casa ruibarbo, tomado en agua de verdolagas y azúcar. Además azúcar rosada, mezclada con polvo del bolo arménico o la misma cantidad del asta de venado quemado y molido, con nuez moscada. En caso de falta de respuesta tomar 2 yemas de huevo y una onza de azúcar blanca, yocerlo con un hervor en medio cuartillo de agua, siempre batiéndolo como si fuera chocolate. Lo mismo hace la horchata de cebada o de maíz hecha con unas pepitas de melón o de sandía. Cuando el catarro es frío, usar únicamente las purgas suaves y repetidas o administrar uno de los vomitorios suaves. Para eliminar la flema que se encuentra en las fauces, usar una cucharita del lamedor o del jarabe del culantrillo, o chupar un palito o raíz del orozu o tener pastillas que lentamente se deshagan, porque la intención es suavizar las fauces y la garganta¹⁻³.

Se comenzaron a utilizar medicamentos por vía inhalatoria, a través de mezclas en ámbar, en estoraque o incienso.

Amigdalitis

Se mencionaba que la alteración afecta a todas las edades y sexos, aunque predomina en la etapa infantil y requiere un tratamiento específico. «La fiebre se apodera del enfermo y el escalofrío y el dolor de cabeza; los maxilares se inflaman y traga con dificultad la saliva y escupe flemas duras en poca cantidad; en la parte de abajo de la garganta se siente un

ronquido, y si observas, tirando de la lengua hacia abajo, la campanilla no es grande sino fofa y la garganta en su interior está llena de saliva viscosa y no puede expectorar, no soporta estar echado sino que, en esta postura se ahoga»¹⁻³.

El tratamiento consistía en la aplicación de ventosas (la primera a la altura de la vértebra cervical, después en la cabeza a lo largo de las orejas, de ambos lados). A continuación aplícale inhalaciones a base de vinagre de nitro, de orégano y de simiente de berro, habiéndolo triturado finamente: mezcla el vinagre a partes iguales con agua y añádele un poco de aceite y dilúyelo en este líquido. Luego, vertiéndolo en una olla, coloca encima una tapadera que la cubra completamente, agujerea la tapadera y mete una caña hueca. Después colócala sobre carbones y que hierva. Y una vez que el vapor salga por la caña, abriendo bien la boca, que la aspire sin que se quemé la garganta. Y para el exterior: empapando esponjas en agua caliente, que se las aplique a las mandíbulas y a los maxilares. Prepárale un gargarismo de orégano, de ruda, de ajedrea, de apio, de menta y un poco de nitro. Mezcla hidromiel diluido en agua y añádele un chorrito de vinagre. La lesión supurativa se atendía con una terapia agresiva por la presencia de pequeños abscesos y se describe así: «Si se produce una afección en las amígdalas hay hinchazón bajo la mandíbula, a un lado y al otro, y al tocarlo está duro por el exterior y la campanilla está toda inflamada», el tratamiento era: introduce el dedo, aparta las amígdalas y unta la campanilla con flor de cobre seca y que haga gargarismos con el preparado de las hojas calentando al sol. Y por el exterior, en donde esté hinchado, aplícale una cataplasma de harina de cebada no tostada, cocida en vino y aceite y templada. Y cuando te parezca que los abscesos, palpados por dentro, están blandos, revientálos con un bisturí¹⁻³.

Neumonía o perineumonía

Se conocía como enfermo de perineumonía al portador de una fuerte fiebre y una respiración precipitada y su aliento está caliente, tiene angustia, debilidad, agitación continua y dolor bajo el omóplato que va hasta la clavícula y hasta el seno con opresión en el pecho y delirio. El tratamiento mencionaba: empieza aligerando la cabeza para que no fluya nada hacia el pecho; que los caldos sean más bien dulces durante los primeros días, pues de este modo, podrás arrastrar y poner en movimiento lo que está fijado y condensado. En el cuarto, quinto y sexto día ya no serán dulces sino grasientos, pues carraspear favorece la expectoración por arriba. Y si no puede expectorar suficientemente, dale evacuentes que lo provoquen. Durante los primeros 4 o 5 días, es preciso hacer evacuaciones de las cavidades para que las fiebres sean más suaves y los dolores más ligeros. Cuando el enfermo se haya vaciado y tenga el cuerpo débil, que mueva el vientre cada 2 días a fin de que las zonas de arriba estén húmedas. Si el líquido sale por abajo en gran cantidad desde el quinto día, produce la muerte ya que, al irse el líquido por abajo, las partes de arriba se secan, y la purificación de la expectoración no tiene lugar por arriba. El evacuante

que sea el éboro blanco, elaterio fresco, a partes iguales de cada uno. Si la expectoración no ha sido bien provocada y la respiración es acelerada y no ha logrado la purificación, puedes anunciar que no hay esperanza de vivir, a no ser que el enfermo pueda colaborar con la purificación¹⁻⁴.

Como la neumonía podía localizarse en un lóbulo se utilizaban fomentos donde tenga más dolor, tras machacar y tamizar finalmente salvia, hipérico, erysimo y harina de cebada, a partes iguales, échalo sobre vino mezclado con agua y dáselo a beber en ayunas. Y si no hace calor, dale una sopa de legumbres sin sal. Y si hace calor que ingiera alimentos lo más suaves posible, sin sal y sin grasa. Y cuando ya esté su cuerpo en buena forma, cauteriza el pecho y la espalda¹⁻⁴.

Cuando la afectación es de dos o más lóbulos, el tratamiento se basaba en abundante agua caliente 2 veces al día, y cuando el dolor le invada, le aplicas fomentos y le das a beber miel y vinagre, y que tome un caldo de la decocción de cebada mondada y que beba después vino blanco generoso. Y si con relación al baño y a los fomentos lo pasa mal y no resiste, aplícale trozos de tela de lino fríos. Empápalos en agua y colócaselos sobre el pecho y sobre la espalda. Esto es lo que hay que hacer, pero la enfermedad es mortal. Los enfermos morían generalmente al cuarto día y si conseguían superarlo, no había muchas esperanzas, ya que había otro período de crisis a los 7 días para recobrar la salud¹⁻⁴.

Conclusiones

Al día de hoy en la segunda década del siglo XXI y a pesar del gran número de antimicrobianos de que dispone la medicina, las enfermedades respiratorias infecciosas, en especial cuando afectan las vías aéreas bajas y dan neumonía, son todavía una causa muy importante de morbimortalidad a nivel mundial y está siempre en los primeros 5 lugares como causa de mortalidad. Se ha avanzado mucho, pero todavía falta aún un camino largo para poder controlar estos problemas.

Financiación

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Rico-Méndez FG. Sincretismo médico en las enfermedades respiratorias en la época de la conquista de México. Toluca, México: Boehringer Ingelheim Promeco y Pfizer; 2003.
2. Cicero SR, Ramos RA. Infecciones respiratorias agudas y crónicas. Neumonía en adultos. México: INDRE; 1994. p. 171-85.
3. Eggers LC. Hipócrates de la medicina antigua. Tesis doctoral. México: UNAM-IIF; 1991.
4. Herreman R. Historia de la medicina. México: Trillas; 1997.



ELSEVIER



Medicina e
Investigación

www.elsevier.es/rmi



ARTÍCULO DE REVISIÓN

El fluido magnético de Mesmer



H.L. Ocaña Servín*, H.M. Tlatoa Ramírez y J. Bermeo Méndez

Centro de Medicina de la Actividad Física y el Deporte, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

Recibido el 9 de junio de 2014; aceptado el 20 de junio de 2014
Disponible en Internet el 29 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Fluido magnético;
Anton Mesmer;
Psicología

Resumen Franz Anton Mesmer es considerado un precursor de la psiquiatría o un charlatán, en el siglo XVIII, filósofo, médico, fue capaz de "curar" enfermos a través de la magnetoterapia. Con las ideas de Paracelso, de que el imán podía ser más valioso que todo lo que enseñó Galeno, se entregó a la tarea de curar a la humanidad de todos sus males. Aplicaba el imán en forma de herradura en el cuello, en el corazón, en general en todo el cuerpo y en muchas ocasiones tenía éxitos sorprendentes.

Su fama terminó cuando quiso tratar a una adolescente ciega desde la edad de 4 años, que estaba bajo la protección de la emperatriz de Austria, y antes de que fuera capturado por la policía, vendió sus bienes y se trasladó a París en donde en 1778 comenzó a realizar curas magnéticas, y fue tal la popularidad que tuvo necesidad de intervenir el propio rey Luis XIV y pidió a una comisión de médicos, físicos y químicos que determinara si era o no eficaz el tratamiento. La comisión determinó que las crisis que provocaba podían resultar peligrosas y con ello el prestigio de Mesmer terminó y salió de Francia para radicar en Alemania, en donde falleció a los 80 años de edad, y con la llegada del nuevo emperador Federico Guillermo III se prohibió la práctica del magnetismo y hasta la fecha es una interrogante en la medicina.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Magnetic fluid;
Anton Mesmer;
Psychology

The magnetic fluid of Mesmer

Abstract Franz Anton Mesmer is considered a precursor of psychiatry or a charlatan. In the eighteenth century this philosopher and physician was able to "cure" patients using a magnet. With the ideas of Paracelsus, in that the magnet could be more valuable than everything that Galenus taught, Mesmer set out to cure humanity of all its ailments. He applied the magnet to the neck, the heart and in general throughout the body and often had amazing successes.

His famed ended when he wanted to treat a teenager, blind from the age of four years, who was under the protection of the Empress of Austria, but before he was captured by police,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hectorl.ocana@gmail.com (H.L. Ocaña Servín).

he sold his property and moved to Paris where in 1778 he began performing magnetic cures. Such was the popularity that King Louis XIV himself had to intervene and asked a committee of physicians, physicists and chemists to determine whether it was effective treatment. The committee determined that the seizure that was provoked could be dangerous and thus the prestige of Mesmer ended. He left France to settle in Germany, where he died at 80 years of age. With the arrival of the new emperor Frederick William III, the practice of magnetism was banned, and to date it is still questionable in medicine.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Franz Anton Mesmer, un precursor de la psiquiatría o un charlatán, se sentó durante un siglo en el escándalo junto a personajes como Cagliostro, el conde de Saint-Germain, John Law y otros aventureros de su tiempo.

Nació en mayo de 1734 en Radolfzell, Suabia, estudió teología, se graduó como doctor en filosofía, siguió cursos de derecho en Viena y por último estudió medicina, en 1764 a los 30 años, obtuvo su título de médico, y gracias a sus dotes persuasivos se casó con una viuda mayor que él y muy rica que poseía un palacio con espléndidos jardines, piscina de mármol, estatuas y un pequeño teatro en las afueras de Viena, no abrió consultorio, era un concertista y en su casa hasta el mismo Mozart acudía con frecuencia a animar las reuniones que él organizaba.

Toda su fama comenzó en 1774 cuando conoció el caso de una dama inglesa que presentaba calambres de estómago que se quitaban al aplicarse un hierro imantado, Mesmer recordaba que Paracelso llamó al imán el "monarca de todos los misterios", así como atrae limaduras de hierro, podría extraer enfermedades del cuerpo, por lo que Paracelso pensaba que el imán podía ser más valioso que cuanto enseñaron en vida Galeno y sus discípulos. Mesmer le encargó al astrónomo Hell un imán del tamaño suficiente para quitar los calambres de estómago, y con él pudo tratar dos casos con éxito. Con estos dos casos, Mesmer escribió un tratado en el cual formulaba una teoría sobre como utilizar el imán. Con este curallotodo, se entregó a la tarea de curar a la humanidad de todos sus males. Aplicaba el imán, en forma de herradura, en el cuello, en el corazón, les frotaba el cuerpo, describía pequeños círculos y en muchos casos, tenía éxitos sorprendentes.

Comenzaron a circular sus historias de curas milagrosas en los periódicos, el nuevo método renunciaba a las dolorosas y temidas sangrías, a las continuas purgas y lavativas y era un método mágico. Comenzaron a acudir enfermos de todas partes y esto provocó la envidia de la clase médica de Viena, pero cuanto más duros eran los ataques de los médicos, más enfermos acudían a la consulta de Mesmer. Su fama se hizo mayor cuando pudo atender al barón húngaro de Hareczky, quien sufría de asma crónica, tenía 33 años y no existía remedio que pudiera aliviarlo de sus síntomas, se trasladó Mesmer a la residencia del barón en Rochow, y después de media hora de pases mágicos desapareció la tos y la disnea del paciente, se conoció la noticia y comenzaron

a llegar multitudes de pacientes que sanaban uno tras otro solo con el contacto de las manos de Mesmer.

Las habitaciones lujosas de su palacio se convirtieron en salas de tratamiento, con efectos de tipo teatral, utilizaba los espejos, tapices, luces veladas e incluso los sonos de su armónica, como no podía atender a los pacientes en forma individual, los comenzó a tratar en masa, magnetizó los árboles del jardín por frotamiento e hizo que los enfermos se echaran por grupos alrededor de ellos para que las fuerzas magnéticas penetraran en los pacientes, en la piscina, hacía sentar a los pacientes con los pies colgando y en el fondo de la piscina se colocaron imanes y limaduras de hierro, los pacientes se tomaban de las manos y el magnetismo curaba a decenas de pacientes a la vez. Naturalmente, esto era físicamente insostenible, sin embargo Mesmer seguía obstinado en magnetizar el agua que se bebía, el agua para el baño, la vajilla, los vestidos, los instrumentos de música en fin, la operación de magnetizar era un arte oculto que solo dominaba Mesmer, y lo mejor de todo: curaba.

Todo era satisfactorio para Mesmer hasta que apareció María Teresa Paradies, una muchacha ciega desde los 4 años de edad, que se consideraba en Viena un prodigio musical y quién se hallaba bajo la protección de la emperatriz Maria Teresa, Mesmer se presentó a la casa de los padres de María y les pidió trasladarla a su propia casa, para que junto con otras dos pacientes, tuviera Mesmer una clínica de magnetismo, con los estudios Mesmer describió los polos magnéticos del cuerpo situados en epigastrio, en glándulas mamarias y en órganos sexuales. El problema de la joven María era que se trataba de ceguera por glaucoma congénito, la muchacha llegó a reconocer figuras humanas y animales y percibía colores, con ello los periódicos dieron a conocer la "curación" de esta joven. El profesor Barth quién había establecido del diagnóstico de ceguera, volvió a reconocer a la paciente y volvió a indicar que estaba tan ciega como antes. Como se desató una campaña entre ambos médicos y un sinnúmero de chismes entre la población, el padre de Marie se trasladó a la casa de Mesmer para rescatar a su hija, sin conseguirlo, la joven se hallaba totalmente dispuesta a continuar su tratamiento. Ante tal situación intervino la policía, y Mesmer no se esperó a que lo capturaran, vendió la casa y huyó a Suabia. Con la venta de sus bienes, se trasladó a París y en enero de 1778 erigió un modesto hospital para curas magnéticas en Creteil, con la fama de Mesmer,

la gente comenzó a acudir en masa y pronto se tuvo que trasladar al "Palais Hotel Bouillon" de la calle Montmartre en donde se estableció con un gran lujo.

Ante la clínica magnética de Mesmer, había multitud de carrozas y cabriolets de la nobleza desde primeras horas de la mañana hasta el anochecer. Mesmer atendía con la apariencia de un mago con una larga bata de seda lila con bordados zodiacales, el maestro comienza a rozar por encima de los cuerpos con su vara magnética y los pacientes comienzan a tocarse de las manos y los muslos, el maestro se retira y se pone a tocar música y comienzan los pacientes a presentar la acción del "magnetismo", presentan convulsiones, se retuercen en el suelo, lloran, gritan, etc. Termina la música, se corren las cortinas y la luz y los pacientes recobran poco a poco su aspecto normal. Como la nobleza se volvió ávida de este manejo, la reina María Antonieta le ofreció a Mesmer una renta vitalicia de veinte mil luises de oro y un suplemento de cien mil, por quedarse definitivamente en Francia, el rey en cambio pidió que su método fuese comprobado por tres médicos de la corte. Ante ello, Mesmer se negó a contraer ningún compromiso con el gobierno y solicitó que se reconociera su método sin prueba alguna. El solo se puso una trampa: pidió medio millón de francos para investigación o de lo contrario abandonaría Francia, el rey rechazó la petición y en 1780 Mesmer abandonó Francia y se dirigió a la ciudad alemana de Spaa.

La nobleza francesa no se quedó sin su droga y comenzaron a emitir acciones para una asociación que crearon: la Sociedad Anónima Magnetoterapéutica, llegando a tener más dinero del que Mesmer había solicitado, con tal ofrecimiento, regresó Mesmer a París y su clínica se volvió el hazmerreír del pueblo, se abrieron clínicas a lo largo de toda Francia y se volvieron sesiones de desenfreno, hasta que el rey Luis XIV pidió en 1784 que una comisión determinara si existía un flujo magnético y si podía ser eficaz como medio curativo. La comisión concluyó: "No se puede negar la presencia de una fuerza determinada que actúa sobre la persona humana, dominándola y que emana del magnetizador".

Los químicos y físicos indicaron: "Si existe en nosotros o a nuestro alrededor el fluido magnético, es en todo caso un fluido imperceptible". La comisión llegó a la conclusión de que la acción magnética se basaba en la "imagination", lo que podría traducirse como sugestión. Se llegó a lo siguiente: "Nada demuestra la existencia de un fluido animal magnético y por tanto carece de todo efecto útil, los poderosos efectos observados en el tratamiento colectivo, hay que atribuirlos, en parte, al contagio y, en parte, a la excitación de la imaginación provocada por el mismo. Al propio tiempo, la comisión se cree en el deber de añadir que los contagios, así como la reiterada y violenta provocación de las crisis, puede ser nociva, y que el espectáculo de estas crisis resulta peligroso a causa de las tendencias imitativas con que nos ha dotado la naturaleza; por consiguiente el tratamiento colectivo, con el tiempo, solo puede tener consecuencias peligrosas".

De esta forma el magnetismo terapéutico fue depuesto por la ciencia con el voto de la comisión y el voto del colegio médico de París. Comenzó a ir todo mal para Mesmer y para colmo, volvió a aparecer en su vida la pianista vienesa María Teres, la Paradies, tan ciega como antes, esto terminó por

desacreditar ante el público a Mesmer, perdió la confianza en sí mismo y se retiró y con la llegada de la revolución francesa volvió a abrir su consultorio en Viena y aunque la mayoría de sus enemigos ya habían fallecido, la policía correccional no se había olvidado de él y lo expulsaron del país, fue a Suiza, y murió olvidado en la ciudad de Fraunfeld, ejerciendo como médico rural.

Mientras sucedía la retirada de Mesmer, otro científico el marqués de Puységur había comenzado a poner en práctica las curas magnéticas en su finca de Bezancy, con fines exclusivamente de ciencia, un día topó con un suceso extraño, mientras daba pases a un joven pastor, este se durmió, y lo más sensacional de todo, obedecía las instrucciones que se le daban, sin despertarse. Con un poco de entrenamiento, Puységur dio con el método adecuado para sumir en idéntico estado, a personas determinadas, el ensayo no fallaba en las personas susceptibles, además encontró que las personas obedecían órdenes cuando se despertaban que se le hubiese dado en el trance. En el mismo año que la Academia de Ciencias daba su dictamen desfavorable sobre el magnetismo animal surgía el informe de este nuevo método que se denominó sueño hipnótico.

Para 1789 en la ciudad de Bolonia, el anatomista Luigi Galvani, puso a secar en el balcón de su gabinete, unos preparados de rana colgados de un alambre de cobre, mientras contemplaba la fila de preparados, una ráfaga de viento imprimió a estos un movimiento oscilatorio, y cada vez que chocaba con la barandilla del balcón, las patas de la rana se encogían como si estuvieran vivas, Galvani llamó a su amigo el físico Aldini, al investigar el fenómeno se descubrió que se trataba de corrientes eléctricas que tenían origen en los músculos de las extremidades de las ranas que se descargaban en contacto con buenos conductores, había una manifestación del fluido magnético de Mesmer que se manifestaba incluso después de la muerte.

Comenzaron entonces demasiadas especulaciones, según Galvani si los médiums pasaban por encima de yacimientos o determinadas formaciones geológicas, experimentarían contracciones como las patas de las ranas y de esta manera, podrían descubrir tesoros subterráneos.

Mientras en Francia con la revolución todo se enfocaba en los ejércitos, en Alemania los hombres de ciencia se dedicaban a magnetizar todo, a provocar hipnosis y hasta Goethe que trabajaba en la primera parte del Fausto, hacía pruebas de telepatía y sugestión. El primero que recopiló y sintetizó la masa de nuevos fenómenos fue Schelling quien en 1803 fue nombrado profesor de filosofía en Jena, partiendo de los fenómenos del magnetismo animal y utilizando datos de la física, la química y la biología con los que levantó la ciencia que denominó filosofía natural. Ello trajo un problema a la medicina al dejarse a un lado la mesa de disecciones y el lecho del enfermo, y volvieron a germinar las semillas del mesmerismo, comenzaron a surgir los "Círculos de la armonía" en que se celebraban sesiones de magnetismo, con un ritual de Mesmer modificado y ampliado, y al igual que sucedió en Francia, la Academia de Ciencias de Berlín decidió nombrar una comisión con el fin de examinar a fondo los fenómenos magnéticos, el tema del debate era la forma de emplearlos en la medicina y en su influencia en las ciencias de la naturaleza, el profesor Wolfart fue autorizado a visitar a Mesmer, y este pudo finalmente ver que sus ideas

tenían algo de utilidad, Mesmer fallecería un año y medio más tarde a los 80 años de edad.

En Heidelberg, el profesor Schelver utilizaba un salón magnético en el que sometía a trance hipnótico a un ciego y hacía que escogiera productos farmacéuticos para determinadas enfermedades, y el público gritaba "fraude" y otros exclamaban "portento". Cuando esto sucedía, falleció el emperador de Alemania y el nuevo Federico Guillermo III veía con horror los círculos magnéticos, se disolvieron los círculos y las logias y se acabó la práctica del magnetismo.

El magnetismo animal tal y como lo había concebido Mesmer estaba muerto, el médico alemán Schoenlein dijo en su discurso en el Hospital Julius en 1824 "Tenemos que volver a las mismas bases de donde partió la medicina, nos apoyaremos en el libro de la Naturaleza. Las ciencias naturales deben ser nuestra guía y enseñarnos como debemos

observar, para elaborar aquella experiencia que ha de constituir el fundamento del quehacer médico. Debemos proceder metódicamente". La razón, la lógica y el sentido de la realidad retornaron a las aulas de las escuelas de medicina¹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Glasscheib HS. Das Labyrinth der Medizin. Irrwege und triumphe der Heilkunde. Traducción al español: El Laberinto de la Medicina: Errores y Triunfos de la terapéutica. Barcelona: Destino, 1964.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

La importancia de la piel en la diabetes mellitus



A.G. Fuentes-Nava^{a,*} y M.A. Mondragón-Chimal^{a,b}

^a Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

^b Servicio de Cirugía General, Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos", ISEM, Toluca, Estado de México, México

Recibido el 14 de octubre de 2014; aceptado el 21 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 25 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;
Manifestaciones
cutáneas;
México

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Cutaneous
manifestations;
Mexico

Resumen La diabetes mellitus (DM) es un importante problema de salud pública en México y en el mundo, ocasiona discapacidad, muerte prematura y gastos importantes debidos a sus complicaciones. En nuestro país, el 9.17% de la población padece DM, más del 30% de los pacientes presentan manifestaciones cutáneas al inicio de la enfermedad y hasta el 100% durante el curso de la misma, las cuales pueden sugerir el diagnóstico o alertar y prevenir diversas complicaciones. Las manifestaciones cutáneas más comunes en diabetes son la acantosis nigricans y dermatopatía diabética, esta última es considerada un marcador importante de complicaciones crónicas.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

The importance of the skin in diabetes mellitus

Abstract Diabetes mellitus (DM) is one of the most important health problems in Mexico and all over the world, as well as causing disability, premature death, and significant costs, mostly because of its complications. In Mexico, 9.17% of the population has been diagnosed, with more than 30% of patients presenting with cutaneous manifestations at disease onset, and virtually all of them during the course of the disease. These may suggest a diagnosis or alert, and prevent its complications. The most common skin manifestations in DM are acanthosis nigricans and diabetic dermopathy, the last one considered as an important marker of chronic complications. © 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

* Autor para correspondencia. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México. Jesús Carranza, esquina con Paseo Tollocan.

Correo electrónico: Gaby.fuentes90@hotmail.com (A.G. Fuentes-Nava).

Introducción

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultado de defectos en la secreción o acción de la insulina o ambas¹. En el mundo se estima que existen 382 millones de personas con la enfermedad, la mayoría entre 40 y 59 años de edad, de los cuales el 46% no es consciente de padecerla². En México la DM ocupa el primer lugar en mortalidad y el 9.17% de la población se encuentra diagnosticada con la enfermedad, de los cuales únicamente el 25% se encuentran en control metabólico. Los estados con prevalencias más altas son: Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí. En el Estado de México la prevalencia de diagnóstico médico previo de diabetes se ubicó por encima de la media nacional (9.2%)³⁻⁶.

La hiperglucemia se asocia con daño a largo de casi todos los órganos del cuerpo, y la piel no es la excepción, se ha estimado que más del 30% de los pacientes presentan manifestaciones cutáneas al inicio de la enfermedad y hasta el 100% durante el curso de la misma⁷⁻¹¹.

Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus

En la presente revisión se clasifican las manifestaciones cutáneas de la DM como se describe a continuación:

- (1) Marcadores cutáneos específicos
- (2) Manifestaciones cutáneas asociadas
- (3) Manifestaciones cutáneas de las complicaciones
- (4) Infecciones y
- (5) Manifestaciones cutáneas del tratamiento.

Galdeano et al.¹², en su estudio con 125 pacientes, de los cuales el 88% fueron DM 2 y el 12% DM1, reportaron que el 90.4% tuvo alguna manifestación dermatológica y las más frecuentes fueron xerodermia, (69%), dermatofitosis (52.8%), hipotriquia (39%) y dermatopatía diabética (35%), por último el 70% presentó evidencia de infección. A diferencia de lo que la literatura sugiere, sus datos mostraron pocos casos de acantosis nigricans.

Marcadores cutáneos específicos de diabetes mellitus

Acantosis nigricans

La prevalencia de la *Acantosis nigricans* (AN) en pacientes con DM es del 50 al 60%⁸.

Existen 2 formas: benigna y maligna, las dos son similares clínica e histológicamente. La variante maligna no se asocia con DM, se trata de un síndrome paraneoplásico raro que se asocia principalmente con adenocarcinoma de estómago^{8,9,13}.

La forma benigna se considera un marcador de resistencia a la insulina y ocurre de manera característica en pacientes con DM tipo 2 y obesidad.



Figura 1 Acantosis Nigricans en cuello. Tomado de: Murphy-Chutorian et al.⁹.

Se caracteriza por la presencia de hiperplasia papilomatosa aterciopelada de la epidermis, con hiperpigmentación intensa, predomina en áreas de flexión, en la región axilar, inguinal y los pliegues del cuello^{7,9,11,13} (fig. 1).

Histológicamente se observa hiperqueratosis, papilomatosis epidérmica y moderada acantosis. No hay cambios en el número de melanocitos ni en el contenido de melanina, la hiperpigmentación resulta principalmente de un epitelio engrosado con queratina^{8,9,13}.

Se cree que se origina por los altos niveles de insulina que se une a los receptores de factores de crecimiento similares a la insulina que estimulan la proliferación de queratinocitos y fibroblastos^{7,10,13}.

Dermopatía diabética

Se observa en 30 al 60% de los pacientes diabéticos^{7,9,11}; sin embargo, no es específico, pues 20% de las personas sin DM, muestran estas lesiones, predomina en varones adultos (70%)^{7,10,13}. Es generalmente aceptado que 4 o más manchas en las piernas aumenta la probabilidad de que el paciente presente DM, por lo que todos los casos deben de ser estudiados⁹. Se presenta en la DM tipo 1 y 2¹⁰.

Se caracteriza por manchas usualmente atróficas, hiperpigmentadas, ovales o redondeadas distribuidas bilateralmente más no simétricamente, sin escamas ni costras en su superficie, que parecen consistentes con atrofia postraumática e hiperpigmentación postinflamatoria en piel pobremente vascularizada. Usualmente aparecen en la región pretibial, pero también pueden aparecer en antebrazos, muslos y maléolos laterales^{7,9,10,13} (fig. 2). Histológicamente las lesiones tempranas muestran edema de la dermis papilar, extravasación de eritrocitos e infiltración linfocitaria leve. Las lesiones tardías muestran atrofia de la epidermis, capilares de pared engrosada en la dermis papilar y extravasación de eritrocitos^{7,9,10}.

Muchos de los factores que influyen para el desarrollo de complicaciones tardías pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la dermatopatía diabética, por lo que se considera como un signo clínico de complicaciones crónicas de la DM^{7,8,10,11}. Se ha demostrado también una relación de la DD con enfermedad coronaria¹⁴.



Figura 2 Dermopatía diabética.
Tomado de: Chakrabarty et al.²⁸.

Escleroderma diabeticum

Afecta del 2.5 al 14% de los pacientes con diabetes, con una relación hombre/mujer de 4:1^{9,10,13}. Los pacientes generalmente son diabéticos tipo 2 de larga evolución, obesos y mal controlados. El escleroderma diabeticum se relaciona con insulinoresistencia, retinopatía, hipertensión y enfermedad isquémica¹⁰.

Se caracteriza por un engrosamiento de la dermis reticular que afecta a la nuca, hombros y espalda con extensión ocasional a la cara, pecho, brazos y abdomen. La piel afectada se vuelve dura, gruesa, puede ser eritematosa y tener apariencia de piel de naranja^{9,13} (fig. 3).

Histológicamente se revela un marcado engrosamiento de la dermis reticular con fibras de colágeno engrosado y separadas por depósitos de mucina. La epidermis permanece sin alteraciones⁸⁻¹⁰.

Escleroderma diabeticum no debe confundirse con escleroderma de Buschke ni con esclerodermia. Escleroderma de Buschke y escleroderma diabeticum se usan frecuentemente de manera intercambiable en la literatura,

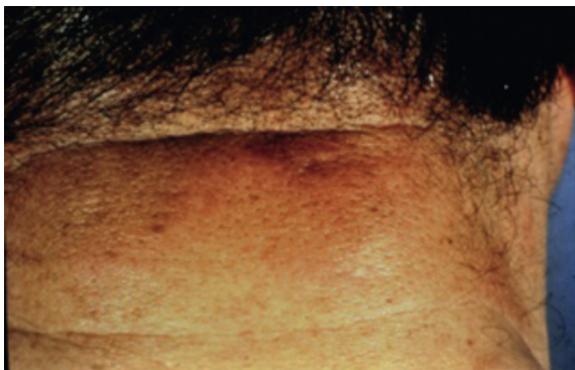


Figura 3 Escleroderma diabeticum.
Tomado de: Murphy-Chutorian et al.⁹.



Figura 4 Necrobiosis lipoídica diabetica.
Tomado de: Behm et al.⁸.

sin embargo aunque la presentación clínica es indistinguible, el escleroderma de Buschke aparece en niños después de una infección viral o bacteriana del tracto respiratorio superior y se resuelve sin intervención en 18 meses aproximadamente (fig. 3)^{9,10}.

Necrobiosis lipoídica diabetica

La presentan del 0.3% a 1.6% de los pacientes^{7,10,13}. El 60% de los pacientes con necrobiosis lipoídica diabetica (NLD) tienen DM asociada y 20% intolerancia a la glucosa e historia familiar de DM. La NLD es más frecuente en mujeres (75-80%)^{9,10,13} que en hombres y se asocia tanto con la DM tipo 1 como con la tipo 2. La NLD precede a la DM en el 15% de los pacientes en un promedio de 2 años (rango de 0.5 a 14 años), en el 25% ocurren simultáneamente y en el 60% la NL aparece en pacientes con DM^{9,10}. Generalmente ocurre en la 3ª a 4ª décadas de la vida^{7,13}.

Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica granulomatosa de la piel⁸, caracterizada inicialmente por pápulas eritematosas pequeñas, firmes que gradualmente evolucionan y crecen. Las lesiones típicas son placas eritematosas bien definidas, induradas, anulares, que contienen un centro atrofico, ceroso, café-amarillento, telangiectásico y delimitadas por un borde granulomatoso, estrecho de color violáceo o café-rojizo (fig. 4). El color amarillento en la región central se cree que es debido a un adelgazamiento de la dermis que hace más visible al tejido subcutáneo¹³. Del 85 al 90% ocurren en las extremidades inferiores, especialmente en la región pretibial. En el 15% aparecen lesiones en otras áreas que incluyen manos, antebrazos, tronco, piel cabelluda y cara. Cuando la NL aparece en sitios menos comunes como piel cabelluda y cara es menos probable que el paciente sea diabético. Aparecen ulceraciones en



Figura 5 Bullosis diabeticorum.
Tomado de: Chakrabarty et al.²⁸.

aproximadamente el 35% de los casos, de manera espontánea o secundarias a trauma^{7-10,15}.

Histopatológicamente en las lesiones tempranas existe una vasculitis necrotizante neutrofílica, que progresa a endarteritis obliterante y a degeneración secundaria de la colágena y destrucción de las estructuras anexas.

Bullosis diabeticorum

Afecta al 0.5% de los pacientes con DM, muestra predisposición por el sexo masculino (2:1), especialmente en diabetes mellitus de larga evolución con neuropatía periférica^{8,13}. La edad de aparición tiene un promedio entre 50 y 70 años y afecta por igual a ambos sexos^{9,10}.

Se trata de una enfermedad ampollosa, rara, no inflamatoria, específica de la DM. Se caracteriza por flictenas tensas, no dolorosas, sin eritema circundante, que aparecen de manera abrupta, principalmente en el dorso y caras laterales de manos y pies, el tronco raramente se afecta^{8,10} (fig. 5).

Sorprendentemente los pacientes se reportan con buena circulación en la extremidad afectada, a pesar de que muestren también signos de complicaciones crónicas como neuropatía, retinopatía y nefropatía^{7,9}.

La patogénesis es aún incomprendida, se propone que la angiopatía diabética genera fragilidad de la piel y como consecuencia un umbral menor para la formación de ampollas⁷⁻⁹. También la hipoglucemia, niveles de glucemia muy fluctuantes, microangiopatía, neuropatía, alteraciones en el metabolismo del calcio o magnesio, exposición a rayos UV, insuficiencia vascular y etiología autoinmune^{7,9}.

La presentación espontánea de ampollas, particularmente de distribución acral debe alertarnos para la búsqueda de diabetes mellitus⁸.

Granuloma anular

La prevalencia de granuloma anular (GA) entre los pacientes con diabetes es del 0.3%, sin embargo del 21 al 77% de los pacientes con GA tienen diabetes mellitus, predominantemente tipo 2. El GA es 2 veces más frecuente en las mujeres y puede ocurrir a cualquier edad, con un pico a los 50 años⁹.



Figura 6 Granuloma anular en extremidad torácica
Tomado de: Murphy-Chutorian et al.⁹.

Clínicamente el GA se caracteriza por múltiples pápulas que miden de 0.5 a 7 cm, de color rosado o rojas que generalmente se distribuyen de manera simétrica en las extremidades inferiores, dorso de manos y pies y zonas del tronco expuestas al sol. Las lesiones se expanden gradualmente, formando anillos de bordes elevados con centro involucionado, por lo general son asintomáticas y no dejan cicatriz⁷⁻⁹ (fig. 6). El examen histopatológico muestra la epidermis generalmente sin alteraciones. La dermis se observa con inflamación granulomatosa linfocitocítica con un área central de degeneración de la colágena, múltiples células gigantes en la dermis y abundante mucina^{8-10,13}.

Xantomatosis eruptiva

La xantomatosis eruptiva asociada a DM se acompaña de hiperlipidemia, glucosuria e hiperglucemia y es virtualmente patogénica de hipertrigliceridemia. Ocurre en menos del 0.1% de los pacientes diabéticos^{7,9,13,16}.

Su manifestación clásica es la aparición súbita de semibradíos de pápulas amarillas, de 1 a 4 mm de diámetro con un halo eritematoso, que se localizan principalmente en las superficies extensoras y nalgas, pueden ser pruriginosas. Suelen aparecer con fenómeno de Koebner en zonas de presión^{7-10,13} (fig. 7).

Dermatosis perforantes adquiridas

Comprenden un grupo de trastornos crónicos de la piel definidos histológicamente por perforación transepidérmica y eliminación de tejido conectivo de la dermis. Este grupo de trastornos se relaciona casi exclusivamente con insuficiencia renal crónica, suele aparecer en pacientes diabéticos



Figura 7 Xantomas eruptivos en el codo.
Tomado de: Murphy-Chutorian et al.⁹.

con falla renal aguda, pero puede aparecer también en pacientes con falla renal sin diabetes^{7,9}. Se ha reportado una prevalencia mayor al 10% en pacientes con diálisis, pero esta no mejora el curso de esta dermatosis^{9,13}. En este grupo se incluyen la enfermedad de Kyrle, la foliculitis perforante y la colagenosis reactiva perforante¹⁰.

Se caracterizan por pápulas y nódulos hiperqueratóticos, perifoliculares, muy pruriginosos, con un tapón central de queratina, pueden estar umbilicados (fig. 8). Aparecen en extremidades, tronco, región dorsal de las manos y menos frecuentemente en la cabeza. Las lesiones presentan el fenómeno de Koebner (aparición de lesiones propias de la dermatosis en zonas de presión o traumatismo)^{8-10,13}.

Histológicamente se observa la epidermis hiperplásica con espongiosis marcada exactamente por arriba del tapón queratótico, el cual se compone principalmente de colágeno, fibras elásticas, restos nucleares y leucocitos polimorfonucleares^{8,10,13}.

Manifestaciones cutáneas asociadas con diabetes mellitus

Síndrome de engrosamiento cutáneo

Se han identificado 3 formas de piel gruesa del diabético^{7,9,13}: (1) escleroderma diabetorum; (2) engrosamiento subclínico generalizado de la piel, y (3) piel cérea con movilidad articular limitada. El primero ya fue descrito, los dos siguientes se describen a continuación.



Figura 8 Colagenosis reactiva adquirida perforante
Tomado de: Behm et al.⁸.



Figura 9 Piel cérea con movilidad articular limitada (signo del predicador)

Tomado de: Santamaría y Barrios¹⁰.

El engrosamiento subclínico generalizado de la piel es una condición común y benigna, asintomática y generalmente pasa desapercibida, pero es mensurable comparada con sujetos control. Este engrosamiento puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, pero se ven más afectados manos y pies^{7,9}.

Condiciones cutáneas de las manos

a) Piel cérea con movilidad articular limitada

La movilidad articular limitada, también llamada queiroartropatía diabética, tiene una prevalencia entre el 30 y 40% de los pacientes, especialmente DM tipo 1 y se relaciona a complicaciones microvasculares como retinopatía, nefropatía y neuropatía (80%).

Se presenta clásicamente con restricción moderada a la extensión de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas que generalmente comienzan en el quinto dedo y con propagación radial^{7,9,10,17,18}. La afección es bilateral, simétrica y asintomática^{10,17} (fig. 9) Sin embargo su presentación no es exclusiva de la mano, pudiendo aparecer también en: muñecas, hombros, rodillas, tobillos, dedos de los pies y columna vertebral¹⁷.

El encontrar movilidad articular limitada junto con piel gruesa y cerosa en el dorso de las manos se conoce como esclerosis digital⁹, su incidencia es del 8 al 50% y es igual en ambos sexos¹⁰.

b) Empedrado digital



Figura 10 Pápulas de Huntley en región dorsal de articulación interfalángica.

Tomado de: Fitzgibbons et al.¹⁸.

Se trata de una variante del engrosamiento de la piel, también conocido como (pápulas de Huntley), que se caracteriza por la aparición de múltiples micropápulas no inflamatorias, induradas, agrupadas en las superficies extensoras y región periungueal de los dedos de las manos (fig. 10). Son típicamente asintomáticas, pero se pueden asociar con xerosis severa y prurito^{8-10,19}.

c) Contractura de Dupuytren (CD)

Es un desorden fibroproliferativo crónico progresivo de la fascia palmar caracterizada por nódulos en la palma que evolucionan a nudos y contracturas de flexión, así como induración de la piel palmar causada por acortamiento de los ligamentos de anclaje de la piel. La CD afecta aproximadamente al 20% de los pacientes diabéticos y la prevalencia aumenta con la edad⁹ (fig. 11).

Acrocordones

La prevalencia aumenta con la edad y muestran una ligera predilección por el sexo femenino. Del 65 al 75% de los pacientes con acrocordones tienen diabetes franca y



Figura 11 Contractura de Dupuytren.
Tomado de: Murphy-Chutorian et al.⁹.



Figura 12 Acrocordones.

Tomado de: Fundación escuela para la formación y actualización de DM y nutrición.

más del 80% tiene alteración en el metabolismo de los carbohidratos⁹.

Son crecimientos exofíticos, desde pápulas hasta pólipos pedunculados, de 1 a 6 mm de diámetro, asintomáticos, benignos, de color carne o menos frecuentemente hiperpigmentados, de superficie lisa o irregular. Suelen aparecer en párpados, cuello, axilas y otros pliegues cutáneos^{9,16} (fig. 12).

Xantosis

Se ha reportado una prevalencia del 40 al 50% en pacientes con DM tipo 2¹³. Este hallazgo es asintomático y se considera benigno⁹.

El tono amarillo de la piel de los diabéticos es más evidente en palmas, plantas, pliegues nasolabiales y axilas, no afecta a la esclerótica¹⁰ (fig. 13).

La carotenodermia se ha propuesto como posible causa, sin embargo en la actualidad se piensa que la tonalidad amarilla que presentan estos pacientes se debe a la acumulación en el colágeno de productos amarillo fluorescentes (2-(2-furoyl)-4(5)-(2-furanyl)-1H-imidazol) formados en el proceso de glucosilación no enzimática^{9,10}. También se puede deber a una prevalencia aumentada de onicomicosis^{8,9,13}.

Rubeosis faciei

Se caracteriza por un enrojecimiento crónico de la cara y cuello, se considera como un marcador del buen control de



Figura 13 Uñas amarillas.
Tomado de: Behm et al.⁸.

la enfermedad ya que la ingurgitación venosa puede desaparecer cuando el nivel de glucosa está controlado.

Los únicos datos sobre la prevalencia de la rubeosis reportan que es mayor al 59%^{9,11}.

Telangiectasia periungueal

Se presenta como venas capilares rojas, dilatadas que se pueden ver a simple vista o valorando la microcirculación de la dermis superficial mediante capilaroscopia^{7,9,13}. Aunque de manera clásica se ha asociado a escleroderma y dermatomiositis, se encuentran de manera frecuente entre pacientes con DM, se ha descrito una prevalencia del 49% en los pacientes con DM. Su presencia debe alertar hacia microangiopatía diabética⁹.

Prurito

Se observa en el 25% de los pacientes con diabetes⁸. Los pacientes frecuentemente presentan prurito anal o vulvar, generalmente asociado con candidiasis. La glucosuria es un factor importante en la génesis de este síntoma ya que al remitir esta el prurito desaparece. El prurito asociado a alguna otra causa, especialmente a xerosis, debe ser tratado rápidamente ya que se pueden producir excoriaciones que sirven como vía de entrada a agentes infecciosos. En diabetes mellitus el prurito se considera uno de los datos subjetivos más comunes, aunque no específico^{10,20,21}.

Piel seca

A pesar de no ser una condición específica de la diabetes es una molestia muy común entre la población con diabetes, pues estos pacientes tienen menor hidratación y producción de grasa, lo cual aunado a la neuropatía diabética provoca alteraciones en la microcirculación y en la actividad de las glándulas sudoríparas²⁰.

Eritema palmar

No hay estudios suficientes sobre la prevalencia en Norteamérica, existen 2 estudios observacionales en Pakistán que reportan una prevalencia del 4%.

Se cree que es una complicación microvascular de la diabetes mellitus tipo 1 y 2. Se trata de un eritema asintomático ligeramente caliente, simétrico que frecuentemente se limita a las regiones tenar e hipotenar. Se diferencia del eritema fisiológico que involucra toda la palma, causado por temperatura, estado emocional, elevación de la mano, y presión⁹.

Púrpura pigmentada

La púrpura pigmentada también llamada dermatosis purpúrica pigmentada, coexiste en aproximadamente el 50% de los casos de dermopatía diabética. En ausencia de dermopatía diabética, la púrpura pigmentada no se considera marcador de diabetes.

Se trata de un grupo idiopático, heterogéneo, progresivo de trastornos cutáneos que ocasionan parches de color



Figura 14 Púrpura pigmentada.
Tomado de: Murphy-Chutorian et al.⁹.

naranja o café, de 0.3 a 1 cm de diámetro, que se presentan generalmente en adultos mayores con diabetes, apareciendo como marcador de microangiopatía estructural. Se conocen 6 variantes clínicas, la más común es la forma pigmentada progresiva o enfermedad de Schamberg.

Estas lesiones asintomáticas se presentan especialmente en las piernas en la región pretibial, ocasionalmente también en codos y el dorso del pie⁹ (fig. 14).

Es causada por extravasación de eritrocitos del plexo venoso superficial y se ha determinado que la insuficiencia cardíaca con edema de miembros inferiores es el factor precipitante. El color se debe a depósitos de hemosiderina liberada de los eritrocitos^{7,9}.

Liquen plano

Seyhan et al.²² demostraron que la mitad de los pacientes con liquen plano presentan alteraciones en el metabolismo de la glucosa. En la población con DM, la incidencia de liquen plano es del 1.6%⁹.

Clínicamente se presenta como lesiones eritematosas, poligonales, pruriginosas, pigmentadas y estrías de Wickham (líneas blanquecinas finas). Típicamente afecta muñecas, codos, piernas y dorso de los pies^{8,13} (fig. 15).

Psoriasis

Es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel con manifestaciones sistémicas, con prevalencia mundial estimada del 1 al 3%. Se han asociado diversos factores de riesgo como tabaquismo, hipertensión, obesidad y resistencia a la insulina, en pacientes obesos tiende a ser más frecuente y grave.

Los pacientes con psoriasis tienen 1.5 veces mayor riesgo de desarrollar diabetes, incluso 2 veces más si presentan psoriasis severa.

Existen estudios que proveen evidencia de posibles enlaces entre psoriasis y DM tipo 2: procesos inflamatorios mediados inmunológicamente comunes (citocinas inflamatorias IL 6 y TNF), participación de leptina y adiponectina y factores ambientales como tabaquismo.



Figura 15 Liquen plano
Tomado de: Van Hattem et al.¹³.

Los mecanismos patológicos se centran en vías inflamatorias y susceptibilidad genética⁹.

Vitiligo

Es un desorden cutáneo adquirido, crónico, despigmentante caracterizado por manchas hipocrómicas y acrómicas bien delimitadas, por lo general sin alteraciones sistémicas (fig. 16). Su localización tiende a ser simétrica, predominando en el dorso de las manos, muñecas, antebrazos, contorno de ojos, boca, zonas genitales y pliegues de flexión. Se estima una prevalencia mundial del 0.1 al 2%^{8,10}, y del 1 hasta el 7% de los pacientes con DM tipo 1 presentan esta enfermedad, puede preceder el inicio de diabetes clínicamente evidente^{7,9,13}.

La causa exacta se discute aún, se cree que se debe a la pérdida de melanocitos cutáneos o bien pérdida de su función, mediado por un proceso autoinmune, también intervienen factores genéticos, neurológicos y psicológicos. La teoría inmunitaria ha tomado mucho auge dada la importante relación entre el vitiligo y los padecimientos autoinmunes como diabetes mellitus tipo 1, síndrome poliglandular autoinmune, anemia perniciosa, enfermedad de Addison y trastornos tiroideos^{7-9,13}.

Eritema erisipeliforme

Eritema que se presenta en el dorso del pie, parece correlacionar con la evidencia radiológica de destrucción ósea y predice la aparición de gangrena incipiente.

Puede ser confundido con erisipela, pero no se asocia con fiebre, velocidad de sedimentación globular aumentada o leucocitosis. La presencia de esta manifestación es un signo importante de microangiopatía funcional localizada^{7,10}.

Porfiria cutánea tarda

Se ha encontrado que la diabetes mellitus está asociada a este tipo de porfiria en 8 al 22% de los casos, con una mayor



Figura 16 Eritrasma.
Tomado de: Santamaría y Barrios¹⁰.

frecuencia en los hombres. La razón de esa asociación se desconoce¹⁰.

Manifestaciones cutáneas de las complicaciones de la diabetes mellitus

Macroangiopatía

Los pacientes diabéticos tienen una mayor incidencia de infartos miocárdicos y accidentes vasculares cerebrales a más temprana edad que las personas sin diabetes. Los cambios ateroscleróticos también se pueden presentar en las extremidades inferiores con cambios en la piel como, pérdida del vello, atrofia, pies fríos, claudicación intermitente, piel brillante, oncodistrofia y palidez con la elevación. La enfermedad vascular periférica rara vez limita el flujo sanguíneo, pero mínimas inflamaciones o traumas de la piel producen demandas metabólicas que no pueden ser cubiertas y llevan a la ulceración y gangrena^{9,10}.

Microangiopatía

Entre las manifestaciones cutáneas de la microangiopatía se encuentran: la dermatopatía diabética, la púrpura pigmentaria, la rubeosis faciei (prototipo de microangiopatía funcional) y el eritema similar a la erisipela^{10,23,24}.

Neuropatía diabética

La neuropatía más frecuente en DM es la polineuropatía distal motora y sensitiva¹⁰.

Las manifestaciones cutáneas de la neuropatía autonómica incluyen intolerancia al calor, hiperhidrosis de la mitad superior del cuerpo y anhidrosis de los miembros inferiores, estos cambios pueden llevar a xerosis severa y fisuración de la piel.

La dilatación vascular, también resultado de la neuropatía autonómica se manifiesta con aumento de la temperatura y eritema.

La neuropatía motora en miembros inferiores conlleva a un desequilibrio entre los músculos flexores y extensores, desplazamiento de los cojinetes del tejido graso y subluxación de los huesos del pie. Las manifestaciones típicas de la neuropatía sensitiva en pacientes con DM incluyen parestias con disminución de la sensibilidad para el dolor y temperatura, así como ardor en las piernas sobre todo por la noche. Este déficit sensorial predispone a sufrir lesiones que son especialmente peligrosas en el paciente diabético por los problemas de cicatrización^{9,10}.

Síndrome de pie diabético

Una manifestación muy importante en el paciente con diabetes es el síndrome de pie diabético que ocurre en el 15 a 25% de los pacientes y aproximadamente una cuarta parte de estos requerirán amputación⁸.

La combinación de la neuropatía motora y sensitiva con factores mecánicos y microangiopatía juega un papel muy importante en el desarrollo del pie diabético^{9,10}.

El mal perforante constituye uno de los hallazgos más frecuentes. Se localiza por lo general en los puntos de mayor presión, comienza como una hiperqueratosis que se va acentuando y posteriormente una ulceración indolora, casi siempre circular y en sacabocado. Las úlceras diabéticas debido a la vasculopatía progresan con lentitud por las fases de cicatrización resultando en úlceras crónicas, que pueden infectarse y formar abscesos profundos u osteomielitis^{8,10,25} (fig. 17).

Infecciones cutáneas

Las infecciones cutáneas ocurren en el 20 al 50% de los pacientes con diabetes mellitus (especialmente DM tipo 2).

La microcirculación alterada, la neuropatía periférica, la vasculopatía, la alteración de la función de barrera de la piel, los trastornos ácido-base y la respuesta inmune alterada son factores que vuelven a los pacientes diabéticos vulnerables a infecciones^{8-10,13}.

Infecciones micóticas

Candidiasis (moniliasis)

Las infecciones candidiásicas deben ser consideradas indicadores tempranos de DM no diagnosticada^{7-10,13,24}. Se encuentran en el 15 al 28% de los pacientes con diabetes⁸.



Figura 17 Síndrome de pie diabético (mal perforante plantar).

Tomado de: Behm et al.⁸.

En el entorno del paciente con DM, las infecciones más frecuentes son queilitis angular, signo clásico de diabetes en niños (se manifiesta por eritema y fisuras que forman un triángulo de base externa).

Cuando la infección se presenta en manos o pies afecta a tres áreas principalmente (fig. 18) ocasionando: a) paroniquia b) afección de los pliegues interdigitales (erosión interdigital blastomicética), y c) onicomicosis por *Cándida*, caracterizada por onicopaquia más acentuada en la base con estrías transversales; la placa ungueal muestra despigmentación o adquiere una coloración amarillenta, verde o negra⁷⁻¹⁰.



Figura 18 Paroniquia.

Tomado de: Santamaría y Barrios¹⁰.



Figura 19 Balanitis por *Cándida*.
Tomado de: Santamaría y Barrios¹⁰.

El prurito vulvar, infección inframamaria y vulvovaginitis candidiásica recurrente podría ser una señal de la existencia de diabetes mellitus en mujeres, en los hombres, mucho menos común pero puede aparecer balanitis, balanopostitis y fimosis (fig. 19)⁸⁻¹⁰.

Dermatofitosis

Las dermatofitosis son micosis superficiales causadas por hongos parásitos de la queratina, llamados dermatofitos, de los géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*, que afectan piel y anexos, y excepcionalmente invaden tejidos profundos. El dermatofito más encontrado es *Trichophyton rubrum*⁷⁻⁹.

Los signos de infección por *T. rubrum* son piel blanquizca, no inflamada, con descamación y arrugas en palmas y plantas, frecuentemente con afectación de uñas. La infección asociada interdigital e intertrigo por *T. mentagrophytes* se presenta con maceración y descamación superficial con borde activo¹³. La tiña de los pies es la forma más prevalente de este tipo de infecciones tanto en la población general como en los pacientes con DM.

Las infecciones por dermatofitos probablemente no son más comunes en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos, pero sí son de especial interés pues pueden conllevar a inflamación, fisuración, y servir como portal para infecciones bacterianas, complicando la evolución^{7,9,10}.

Onicomycosis

Es común en pacientes con diabetes, causada comúnmente por *Cándida* o *Trichophyton*^{9,10}. La onicomycosis ha sido reportada hasta en el 50% de los pacientes diabéticos, el riesgo aumenta con la edad y en el sexo masculino.

Los signos de onicomycosis incluyen decoloración amarilla de la uña, hiperqueratosis subungueal, onicolisis distal y distrofia.

Esta infección es especialmente peligrosa pues representa un portal de entrada a patógenos en la parte más distal del cuerpo en pacientes extremadamente susceptibles debido a la mala cicatrización⁹.

Mucormycosis

Se trata de una rara infección micótica oportunista que ocurre más frecuentemente en pacientes con DM. Causada usualmente por la especie *Rhizopus* o menos frecuente por la especie *Mucor* de *Zygomycetes* y *Ficomycetos*.

Los pacientes con hiperglucemia y cetoacidosis tienen mayor predisposición de presentar infecciones micóticas profundas o mucormycosis rinocerebral^{9,10,13}.

La forma típica de presentación es con dolor ocular o facial y congestión nasal, en ocasiones también hay malestar y fiebre, posteriormente aparecen costras negras o pus en el septum nasal o paladar; sin tratamiento se puede extender a los senos maxilar o etmoidal, paladar y órbita. La afectación cerebral ocurre en dos tercios de los pacientes^{7,10}. La mucormycosis cutánea inicia como celulitis que progresa a necrosis, trombosis e invasión de los vasos sanguíneos y es inevitablemente fatal sin intervención⁹.

Blastomicosis

Causada por *Blastomyces dermatitidis*, es otra infección micótica oportunista no contagiosa que afecta desproporcionadamente a pacientes con DM. Los órganos más afectados son pulmones y piel. La infección usualmente ocurre por inhalación de esporas, o con menos frecuencia por contacto cutáneo.

Los síntomas iniciales incluyen tos seca, fiebre, fatiga y malestar general, las manifestaciones cutáneas son variables, pero típicamente son pequeñas pústulas que se rompen y ulceran o forman abscesos.

El diagnóstico se obtiene mediante la identificación del organismo por microscopía directa, cultivo, histopatología o pruebas serológicas⁹.

Infecciones bacterianas

Infecciones por estafilococos y estreptococos β hemolíticos

Son las infecciones bacterianas más comunes en los pacientes diabéticos, que causan impétigo, erisipelas, foliculitis, carbunco, furunculosis, orzuelos y ectima. Las infecciones bacterianas en estos pacientes pueden progresar a gangrena y hasta fascitis necrotizante, una emergencia dermatológica⁷.

Eritrasma

En los pacientes diabéticos se encuentra una mayor prevalencia de eritrasma que es una infección superficial crónica causada por *Corynebacterium minutissimum*, se caracteriza por placas ligeramente escamosas, con bordes activos, de color café rojizo, distribuidas típicamente en el área interna



Figura 20 Intertrigo por Cándida.
Tomado de: Santamaría y Barrios¹⁰.

de los muslos, escroto, área crural y en el cuarto espacio de los dedos de los pies, generalmente es asintomático pero puede ser pruriginoso. Sudor, fricción y maceración juegan un papel importante en su desarrollo.

Al observarse con la lámpara de Wood se nota una fluorescencia de color rojizo coral debida a la producción de porfirinas, este hallazgo ayuda a hacer el diagnóstico diferencial con intertrigo causado por estafilococo, que aparece idéntico con la luz normal (fig. 20)^{9,13,24}.

Pseudomonas aeruginosa

La infección por *P. aeruginosa* en los espacios de los dedos de los pies y de las uñas es más común entre los pacientes diabéticos. Se observa una decoloración verdosa en las uñas de los pies y se puede observar fluorescencia verde bajo la lámpara de Wood^{9,13}.

Otitis externa maligna

Se trata de una rara infección de la piel del conducto auditivo externo (CAE) causada por *P. aeruginosa* que puede poner en peligro la vida del paciente y ocurre con mayor frecuencia entre los adultos mayores con diabetes. Un poco más del 50% de los pacientes afectados fallecen. La infección inicia como celulitis con dolor severo del CAE que puede progresar a través de la unión cartilaginosa-ósea a condritis, osteomielitis y cerebritis. Puede existir afectación de los nervios craneanos, especialmente el facial^{7,9,10,13}.

Manifestaciones cutáneas del tratamiento de la diabetes mellitus

La mayor parte de las reacciones cutáneas debido a los hipoglucemiantes orales se deben a las sulfoniluridas de primera generación¹³. Se estima que del 1 al 5% presentan reacciones cutáneas, generalmente una erupción maculopapular durante los 2 primeros meses de tratamiento que se resuelve por lo general de manera espontánea (fig. 21)^{7,9,10}. Otras reacciones cutáneas incluyen eritema generalizado, urticaria, erupciones liquenoides, eridema exudativo multiforme, dermatitis exfoliativa, eritema nudoso y fotosensibilidad.



Figura 21 Fotosensibilidad
Tomado de: Miracle-López y de la Barreda-Becerril⁷.

Metformina

Con esta biguanida que de hecho es el hipoglucemiante oral de primera elección en la DM tipo 2, se han reportado erupción psoriasiforme, eritema exudativo multiforme y vasculitis leucocitoclástica, eritema, exantema, prurito y urticaria^{8,9,13}.

Insulina

Para la insulina, las más frecuentes son reacciones alérgicas (5-10%), pero con el advenimiento de la insulina humana recombinante la alergia asociada ha disminuido a menos del



Figura 22 Lipohipertrofia.
Tomado de: Santamaría y Barrios¹⁰.



Figura 23 Lipoatrofia.
Tomado de: Santamaría y Barrios¹⁰.

1%; lipoatrofia y lipohipertrofia son las otras condiciones más frecuentemente asociadas (figs. 22 y 23)^{9,13,20,26,27}.

La lipohipertrofia adquiere una importancia particular debido a que se han notificado casos de absorción irregular, y por tanto pueden verse fluctuantes los niveles de glucemia^{8,9,13,26,27}.

Conclusiones

Las manifestaciones cutáneas de la diabetes pueden presentarse en pacientes ya conocidos, pero también pueden ser también el primer signo de una DM no diagnosticada e incluso preceder el diagnóstico por varios años.

En su mayoría las manifestaciones cutáneas de la DM no ponen en riesgo la vida, sin embargo sirven como marcadores importantes de complicaciones internas, pues la mayoría de los mecanismos fisiopatológicos correlacionan con macro, microangiopatía, neuropatía y un control glucémico alterado.

Estas condiciones cutáneas también afectan psicológicamente a quien las padece, por lo que su tratamiento además de mejorar el pronóstico al diagnosticar tempranamente y llevar hacia un mejor control metabólico a los pacientes, les mejora su autopercepción y calidad de vida.

Se deben continuar los esfuerzos en la educación de los pacientes y fomentar mejoras en el estilo de vida para detener la epidemia de la diabetes mellitus y sus complicaciones.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. American Diabetes Association, Standards of medical care in diabetes—2014, *Diabetes, Care*. 2014;37 Suppl 1:S14–80.

2. International Diabetes Federation. Epidemiología de la diabetes mellitus. [consultado 20 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
3. Federación Mexicana de Diabetes, A.C. [consultado 15 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.fmdiabetes.org>
4. Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Publica Mex*. 2013;55 Suppl 2:S129–36.
5. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. 2ª ed. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, México; 2013.
6. Internacional Diabetes Federation. Atlas de Diabetes. Update 2013. 6ª ed. [consultado 15 Sep 2014]. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/SP_6E_Atlas_Full.pdf
7. Miracle-López S, De la Barrera-Becerril F. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus, una manera clínica de identificar la enfermedad. *Rev Endocrinol Nutr*. 2005;13:75–87.
8. Behm B, Schreml S, Landthaler M, et al. Skin signs in diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(10):1203–11.
9. Murphy-Chutorian B, Han G, Cohen SR. Dermatologic manifestations of diabetes mellitus: a review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(4):869–98.
10. Santamaría GV, Barrios GE. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2001;10(1):157–69.
11. Levy L, Zeichner JA. Dermatologic manifestation of diabetes. *J Diabetes*. 2012;4(1):68–76.
12. Galdeano F, Zaccaria S, Parra V, et al. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus y su importancia clínica. *Dermatol Argent*. 2010;16(2):117–21.
13. Van Hattem S, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(11), 772, 774, 776-7 passim.
14. Morgan AJ, Schwartz RA. Diabetic dermopathy: a subtle sign with grave implications. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):447–51.
15. Reid SD, Ladizinski B, Lee K, et al. Update on necrobiosis lipoidica: a review of etiology, diagnosis, and treatment options. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):783–91.
16. Sudy E, Urbina F, Maliqueo M, et al. Screening of glucose/insuline metabolic alterations in men with multiple skin tags on the neck. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(10):852–6, 852-5.
17. Ramos-Moreno R, Romero-Romero B, Castellano-Castillo A, et al. Síndrome de movilidad articular limitada (queiroartropatía diabética) en niña diabética. *Rehabilitación*. 2011;45(4):352–5.
18. Fitzgibbons PG, Weiss AP. Hand manifestations of diabetes mellitus. *J Hand Surg Am*. 2008;33(5):771–5.
19. Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. *Clin Dermatol*. 2006;24(4):237–46.
20. Röcken M, Strölin A. Hautkrankheiten und Diabetes Mellitus. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Klaus-Henning V, Mehnert H. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Deutschland:6 Auflage; 2011. p. 524-9.
21. Reamy BV, Bunt CW, Fletcher S. A diagnostic approach to pruritus. *Am Fam Physician*. 2011;84(2):195–202.
22. Seyhan M, Ozcan H, Sahin I, et al. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):198–202.
23. Ngo BT, Hayes KD, DiMiao DJ, et al. Manifestations of cutaneous diabetic microangiopathy. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(4):225–37.
24. Meurer M, Stumvoll M, Szeimies RM. Hautveränderungen bei Diabetes Mellitus. *Hautartz*. 2004;5(5):428–35.

25. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, et al. Diabetic foot ulcers: part I. Pathophysiology and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(1):1, e1-1.e18.
26. Heinemann L. Insulin absorption from lipodystrophic areas: a (neglected) source of trouble for insulin therapy? *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(3):750-3.
27. Stiefelhagen P. *Wie Diabetes der Haut zusetzt*. Kirchheim-Forum Diabetes; 2012.
28. Chakrabarty A, Norman RA, Phillips TJ. Cutaneous manifestations of diabetes. En: Norman RA, editor. *Diagnosis of aging skin diseases*. 1.^a ed. London: Springer; 2008. p. 256.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Sustitutos de piel poliméricos para el tratamiento de úlcera en pie diabético



M. Flores-Reyes^{a,b}, M.S. Camarillo-Romero^b, J. Flores-Estrada^c y M.V. Flores-Merino^{b,*}

^a Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

^b Centro de Investigación en Ciencias Médicas (CICMED), Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

^c Laboratorio de Química Experimental, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

Recibido el 19 de octubre de 2014; aceptado el 21 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Polímeros;
Úlcera diabética;
Biomateriales

Resumen Las úlceras diabéticas y la mala cicatrización son algunas de las complicaciones graves que pueden ocurrir después de una lesión en la piel en personas con diabetes mellitus. La ulceración en pie es la causa más frecuente de hospitalización, la cual puede llevar a la amputación hasta en un 85% de los casos a pesar de la atención médica. Por otra parte, la ulceración afecta del 12 al 25% en personas diagnosticadas con diabetes en algún momento de su vida, la cual representa una carga importante en términos monetarios para el sector salud. Por lo anterior la ingeniería de tejidos se dedica a desarrollar soluciones novedosas para combatir la pérdida de tejido mediante el remplazo o restauración de la parte afectada. En el caso de la piel se han utilizado una gran variedad de biomateriales poliméricos que sirven como andamiajes para ayudar en los procesos de regeneración tisular, sin embargo todavía existe una creciente necesidad de materiales novedosos que asistan en los procesos biológicos de restablecimiento de la función del tejido u órgano dañado. En este trabajo se hace una revisión de aquellos materiales de origen polimérico actualmente en desarrollo para el tratamiento de la úlcera diabética y cierre de herida.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Polymers;
Diabetic ulcer;
Biomaterials

Polymeric skin substitutes for the treatment of diabetic foot ulcer

Abstract Diabetic ulcers and the poor wound healing are some of the serious complications that can occur after injury of the skin in people with diabetes mellitus. Foot ulcers are the most common cause of hospitalization, and can lead to amputation in up to 85% of cases,

* Autor para correspondencia. Centro de Investigación en Ciencias Médicas, Universidad Autónoma del Estado de México. Jesus Carranza No. 205. Col. Universidad, C.P. 50130 Toluca, Méx., México. Tel.: +212 80 27; fax: +(01 722) 219 41 22.

Correo electrónico: mvfloresm@uaemex.mx (M.V. Flores-Merino).

despite medical attention. Moreover, ulceration affects 12% to 25% of people diagnosed with diabetes at some point in their lives, which represents an important burden in monetary terms for the health sector. Thus, tissue engineering is dedicated to develop novel solutions to the loss of tissue through replacement or restoration of the affected part. In the case of the skin, a great variety of polymeric biomaterials have been employed to help in the processes of tissue regeneration. However, there is still an increasing need for novel materials to help in the biological processes of re-establishing the function of the tissue or damaged organ. This paper presents a review of some polymeric materials that are currently being developed for the treatment of diabetic ulcers and wound closure, and the future of this area of study.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Úlcera diabética

Diferentes complicaciones se pueden desarrollar en los pies de los pacientes diabéticos, entre las que se incluyen la neuropatía, la arteriopatía periférica, las infecciones, las ulceraciones y la gangrena¹. En especial las úlceras diabéticas son complicaciones crónicas que conllevan consecuencias graves en aspectos económicos (por ejemplo: altos costos hospitalarios) y de salud, además de tener un mal pronóstico². La úlcera diabética se puede definir desde diferentes perspectivas: clínica, biológica, evolutiva, entre otras, de forma simple se define como una lesión cutánea donde los procesos de cicatrización se encuentran alterados³.

Las estadísticas acerca de la prevalencia de la úlcera en pie diabético ha sido poco reportada, sin embargo se estima que el riesgo de desarrollar una úlcera diabética es de 12 a 25% a lo largo de la vida del paciente⁴ y que aproximadamente un 4% padece de úlceras en extremidades inferiores⁵. De acuerdo a las cifras reportadas en la literatura 371 millones de personas en el mundo han sido diagnosticadas con diabetes mellitus⁶. En México existen 10 millones de pacientes de acuerdo a los datos epidemiológicos del 2012⁷, por lo que se puede esperar que aproximadamente 400 mil personas padezcan de alguna ulceración en pie en la República Mexicana, y lo cual constituye un problema grave de salud en la población.

Una de las consecuencias directas de las ulceraciones en pie diabético es la amputación, esta deteriora considerablemente la calidad de vida de los pacientes⁸. Se estima que en el 85% de los casos de amputaciones de extremidades inferiores hubo presencia previa de ulceración, y estas han llegado a ser consideradas como marcadores de resultados poco favorables para los pacientes con diabetes⁹. La reducción en la incidencia de esta complicación depende del entendimiento de su etiopatogenia y de un control adecuado de la enfermedad, así como de medidas preventivas para evitar su evolución. A pesar de que el primer paso para un tratamiento exitoso de las ulceraciones en paciente diabéticos es el manejo y compresión de los mecanismos de la enfermedad, estos no han sido del todo entendidos debido a su complejidad y origen multifactorial, además es un hecho

que en estos pacientes hay un deterioro en los procesos de la cicatrización de heridas¹⁰. Por lo tanto, estrategias que ayuden a la regeneración del tejido cutáneo y a la activación correcta de los mecanismos de formación del coágulo son necesarias.

Ingeniería de tejidos y biomateriales

El área de los biomateriales y la ingeniería de tejidos es relativamente reciente y ha cobrado gran importancia en la investigación desde hace aproximadamente 20 años con la publicación en 1993 en la revista *Science* de Joseph Vacanti y Robert Langer, donde por primera vez en literatura científica se usó el término ingeniería de tejidos y se definió como un área para el desarrollo de sustitutos funcionales de tejido dañado¹¹. Desde entonces se estableció como un área de estudio interdisciplinaria ya que aplica los conocimientos de la bioingeniería, la química, la física, la biología, entre otras disciplinas para resolver problemas asociados a la pérdida de tejido o el fallo funcional de órganos¹². A pesar de que este concepto es nuevo y fue acuñado en la literatura por Vacanti y Langer, la idea de los sustitutos biológicos data desde el siglo XVI y uno de sus enfoques incluye el uso de biomateriales que sirvan como andamiajes para ayudar en los procesos de regeneración tisular¹³.

Los biomateriales deben de poseer características funcionales, ya que deben cumplir con un propósito definido, su principal aplicación en la ingeniería de tejidos consiste en reparar o reconstruir las partes del cuerpo humano¹⁴. Diferentes clasificaciones son tomadas en cuenta para su estudio, entre la más usada es la que los divide en cuatro grandes grupos: cerámicos, metales, poliméricos y compuestos¹⁵. En este trabajo solo se abordarán a los materiales poliméricos y su uso en el tratamiento de la úlcera diabética o curación de heridas, aunque cabe mencionar que otros tipos de materiales también han sido empleados con estos fines, por ejemplo las soluciones coloidales de plata, que pertenecen a los materiales metálicos¹⁶.

Materiales poliméricos

Un polímero es un compuesto formado por varias unidades repetitivas denominadas monómeros, la mayoría consiste de un número grande de unidades (por ejemplo: de miles a millones), por esta razón se incluyen en el grupo de las macromoléculas. El término polímero se deriva de las palabras griegas “*poly*” y “*meros*” que significan *muchos* y *partes*, respectivamente; por consiguiente de forma muy simplista la definición de polímero es la unión de muchas partes¹⁷. Existen una gran variedad de materiales poliméricos, su clasificación es amplia y se basa en diferentes propiedades y características, desde su origen (sintéticos, semisintéticos y naturales) hasta los llamados polímeros inteligentes que responden a un estímulo determinado, de hecho en épocas recientes se habla de polímeros con propiedades de autorreparación definidos como materiales que tienen la capacidad de recobrar sus características después de un daño¹⁸. Los avances en la química de polímeros, su gran variedad en estructura y tipo, así como su estudio han abierto la posibilidad a una gran gama de aplicaciones en la medicina regenerativa.

Úlcera diabética y sustitutos poliméricos

El uso de vendajes de diferentes materiales, ya sean sintéticos o naturales, para asistir los procesos de reparación de las heridas comenzó buscando una sola funcionalidad: la protección de la lesión, es decir una función pasiva. En años recientes la idea ha evolucionado con el fin de crear materiales que tengan un rol activo y que ayuden a que las heridas sanen de forma más rápida o promoviendo la regeneración de tejido (por ejemplo: proliferación de fibroblastos y queratinocitos)¹⁹. El funcionamiento de los biomateriales con propiedades bioactivas para los procesos de cierre de heridas se basa en las evidencias de su intervención positiva en la regulación de la expresión de citoquinas y factores de crecimiento²⁰, especialmente en el paciente diabético donde los procesos de reparación se encuentran alterados. Actualmente, existen una gran variedad de vendajes para asistir los procesos de curación de la úlcera diabética, sin embargo, no hay un material que cumpla con todas las funciones deseadas: proveer un ambiente húmedo, ofrecer protección a infecciones secundarias, eliminar el exudado y fomentar la regeneración del tejido.

El diseño de materiales aplicados a la medicina no es sencillo y todos los vendajes presentan desventajas, por ejemplo, altos costos, posible desarrollo de reacciones alérgicas, riesgo de provocar dermatitis u otras consecuencias clínicas por su aplicación en úlceras con infecciones⁸. En general la primera condición a cumplir de un material destinado a la aplicación clínica o en el ser humano, es la biocompatibilidad, el segundo requisito es la funcionalidad. En la ingeniería de tejidos se tienen evidencia clara que el uso de biomateriales que simulan la matriz extracelular impactan notablemente en la proliferación y diferenciación celular, la cual a su vez es clave para la regeneración tisular, sin embargo, el conocimiento en esta área es aún escaso y todavía se trabaja en encontrar las condiciones exactas para controlar o dirigir dichos procesos²¹.

Los materiales utilizados para las ulceraciones crónicas en diabéticos pueden agruparse en diferentes tipos de sistemas, una de las clasificaciones más usadas es aquella que los divide en: hidrocoloides, hidrogeles, espumas y filmes, en otra clasificación estos quedan englobados dentro de la categoría de los materiales avanzados, y se complementan con los materiales básicos y los vendajes antimicrobianos²². A continuación se discute brevemente los materiales poliméricos actualmente utilizados para el cierre de heridas dependiendo de su origen, cabe mencionar que en esta clasificación también se engloban la mayoría de los sistemas antes mencionados.

- a) Materiales poliméricos naturales: también llamados biopolímeros, se obtienen como su nombre lo indica de fuentes naturales, un ejemplo dentro de esta categoría es el colágeno que ha adquirido gran importancia en los últimos años debido a sus propiedades únicas como la baja inmunogenicidad. En específico, los hidrogeles de colágeno tienen similitud estructural con la matriz extracelular biológica y promueven la migración, la proliferación y la adhesión de las células. Estudios anteriores de la biocompatibilidad de los hidrogeles de colágeno utilizados en la reconstrucción de órganos como la piel y el intestino delgado reportan que no presentan toxicidad, lo cual evita que haya una inflamación crónica²³. Otro ejemplo de un polímero de origen natural es el ácido hialurónico, el cual se ha empleado en la curación de heridas, su efecto positivo se debe posiblemente a la capacidad que posee de estimular la proliferación de fibroblastos, esto según estudios reportados *in vivo* and *in vitro*²⁴.
- b) Materiales poliméricos sintéticos: El poli (óxido de etileno), el ácido poliláctico, la policaprolactona, y el ácido polivinílico son polímeros fabricados por el hombre, aplicados en el cierre de heridas. Específicamente para la úlcera diabética el uso de redes poliméricas sintéticas o también llamados hidrogeles de origen sintético (polímeros entrecruzados insolubles) es común. Un ejemplo son los geles de poli(vinil pirrolidona), los cuales se pueden obtener por síntesis químicas a partir del monómero (N-vinil pirrolidona) o por procedimientos que involucran la exposición de soluciones del polímero a la radiación²⁵.
- c) Materiales poliméricos semisintéticos: producto de la combinación de un material sintético con un material de origen natural, surgieron de la necesidad de compensar las desventajas de ambos sistemas o complementar sus propiedades. Por ejemplo, el colágeno puede ser reticulado con otros polímeros mediante modificaciones químicas mejorando sus propiedades, así mismo, existen muchos reportes de modificaciones químicas con diferentes reactivos de bajo peso molecular como: imidas, anhídridos, cloroanhídridos, haluros de acilo, isocianato, ácido succínico, epoxi, etc.²³. Cabe mencionar que el uso de combinaciones de polímeros solamente sintéticos es también común en la literatura²⁶.

En la tabla 1 se muestra una compilación breve de estudios recientes y representativos de materiales desarrollados para el cierre de heridas en que se observa la gran variedad de estrategias que pueden ser usadas para este propósito y

Tabla 1 Ejemplos de sistemas poliméricos estudiados para su uso en úlcera diabética y cierre de heridas

Sistema polimérico	Descripción del sistema	Evaluación <i>in vivo</i>	Resultados
Carboximetilcelulosa ²⁸	Hidrogeles conteniendo miel	Evaluación del cierre de herida en ratones	Aceleración de la velocidad de curación de la herida al día 14
Quitosano ²²	Apósitos basado en derivados de quitosano cargados con neurotensina	Estudio del cierre de heridas en ratones diabéticos	50% de reducción del área de herida en fases tempranas
Quitosano-agarosa ²⁹	Hidrogeles termosensibles	Ensayo del cierre de heridas en Ratas Wistar	Curación completa después del día 21
Ácido poli(láctico-co-glicólico) (Lee et al., 2014) ⁹	Copolímeros y metformina	Evaluación en modelos murinos previamente inducidos con diabetes	Aceleración efectiva del cierre de herida en 14 días
Quitosano-polivinil alcohol ³⁰	Criogeles	Valoración del cierre de heridas de grosor parcial en ratas diabéticas	Reparación del 50% del área de la herida inicial (4.0 ± 1.1 días)
Poli(Σ -caprolactona) - poli(etilenglicol) diamina ³¹	Nanofibras combinadas con factor de crecimiento epidermal humano	Estudio del cierre de úlcera diabética en modelo animal murino	La velocidad de cierre de herida incremento de forma significativa a los 7 días
Polietilenimina ³²	Fibras cargadas con factor de crecimiento fibroblástico	Evaluación en ratas diabéticas para regeneración de piel	Heridas en piel sanaron mejor y más rápido, con cierre de herida total a los 28 días
Quitosano-polietilenglicol y esponjas de quitosano ¹⁹	Polímeros nanofibrilares en tres dimensiones y esponjas de quitosano	Ensayo de cierre de heridas en modelo de implantación subcutáneo en ratón	La evaluación macroscópica demostró que después de 12 semanas el material es casi imperceptible en comparación con el tejido del ratón
Carboximetilcelulosa sódica (Aquacel Ag®) ³³	Apósitos de hidro-fibra recubiertos con plata iónica	Análisis en el tratamiento de quemaduras de grosor parcial en humanos	Tiempo de cierre de herida fue significativamente más corto (10 ± 3 días)
Alginato, quitina/quitosano y fucoídano ³⁴	Mezcla de hidrogeles en placas	Estudio del cierre de heridas tratadas con mitomicina C en ratas	Estimulación significativa de la reparación de heridas, con cierre a los 14 días

que a pesar del número amplio de estudios que se encuentran en literatura la mayoría falla en llevar dichos materiales a etapas clínicas, o solo se quedan con los estudios en modelos *in vivo*. Así mismo, los estudios acerca de la efectividad de los materiales usados en úlcera diabética no son concluyentes, sin embargo en la literatura se reporta una mayor cantidad de pacientes que han logrado el cierre de la herida con ayuda de diferentes tipos de biomateriales en comparación cuando solamente se usa solución salina y gasas. En un estudio llevado a cabo en Inglaterra, se utilizó la técnica de polimerización por plasma para producir un filme de un polímero en el que los queratinocitos se pueden adherir, en este estudio se logró la curación completa en seis úlceras de nueve, en seis pacientes con diabetes²⁷. Por lo tanto, la importancia de los biomateriales es evidente y es imperativo ampliar el conocimiento que se tiene en esta área.

Conclusiones

Aun cuando la úlcera diabética es una complicación que se puede prevenir siguiendo las medidas profilácticas adecuadas (ejemplo: higiene de mantenimiento, calzado protector, ente otros) y por medio de un buen manejo clínico de la diabetes, es un hecho que existe una gran cantidad de pacientes con problemas graves de úlceras en extremidades inferiores. Por otra parte, aunque diferentes tipos de vendajes y/o apósitos se hayan disponibles para el tratamiento de ulceraciones, ninguno se ha estudiado suficientemente para establecer cuál es el más eficiente, por tal motivo las guías de tratamiento varían dependiendo de la institución o el hospital, así como de los recursos económicos disponibles. De la misma forma no hay estudios estandarizados que permitan la comparación efectiva de los estudios disponibles en la literatura. En conclusión, la investigación de biomateriales en la

ingeniería tisular debe de proponer nuevas alternativas que mejoren la funcionalidad y disponibilidad de biomateriales que sean convenientes en aspectos de costo-beneficio.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al proyecto UAEM-2820 y al proyecto UAEM con clave FE13-13.

Bibliografía

- Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care*. 1999;22(1):157–62.
- Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2003;361(9368):1545–51.
- Marinel-lo Roura J. Úlceras de la extremidad inferior. 2.^a ed. Barcelona: Glosa; 2011.
- Rincón Y, Gil V, Pacheco J, et al. Evaluación y tratamiento del pie diabético. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2012;10:176–87.
- Boada A. Skin lesions in the diabetic foot. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(5):348–56.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía Práctica Clínica, 1^a edición. México, D.F.: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2012.
- International Diabetes Federation (IDF). Diabetes facts and figures 2014 [consultado 26 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.idf.org/worlddiabetesday/toolkit/gp/facts-figures>
- Moura LI, Dias AM, Carvalho E, et al. Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment—a review. *Acta Biomater*. 2013;9(7):7093–114.
- Lee CH, Hsieh MJ, Chang SH, et al. Enhancement of diabetic wound repair using biodegradable nanofibrous metformin-eluting membranes: *in vitro* and *in vivo*. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014;6(6):3979–86.
- Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, et al. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol*. 1998;111(5):850–7.
- Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science*. 1993;260(5110):920–6.
- Naderi H, Matin MM, Bahrami AR. Review paper: critical issues in tissue engineering: biomaterials, cell sources, angiogenesis, and drug delivery systems. *J Biomater Appl*. 2011;26(4):383–417.
- O'Brien FJ. Biomaterials and scaffolds for tissue engineering. *Mater Today*. 2011;14(3):88–95.
- Murphy SV, Skardal A, Atala A. Evaluation of hydrogels for bio-printing applications. *J Biomed Mater Res A*. 2013;101(1):272–84.
- Dhandayuthapani B, Yoshida Y, Maekawa T, et al. DS. Polymeric scaffolds in tissue engineering application: a review. *Int J Polym Sci*. 2011;2011:1–19.
- Wong KK, Liu X. Silver nano particles the real "silver bullet" in clinical medicine? *Med Chem Comm*. 2010;1(2):125–231.
- Carraher CE. Introduction to polymer chemistry. 3.^a ed. Boca Ratón, Florida: CRC; 2013.
- Wu DY, Meure S, Solomon D. Self-healing polymeric materials: a review of recent developments. *Prog Polym Sci*. 2008;33(5):479–522.
- Tchemtchoua VT, Atanasova G, Aqil A, et al. Development of a chitosan nanofibrillar scaffold for skin repair and regeneration. *Biomacromolecules*. 2011;12(9):3194–204.
- Widgerow AD. Bioengineered skin substitute considerations in the diabetic foot ulcer. *Ann Plast Surg*. 2014;73(2):239–44.
- Geckil H, Xu F, Zhang X, et al. Engineering hydrogels as extracellular matrix mimics. *Nanomedicine (Lond)*. 2010;5(3):469–84.
- Moura LI, Dias AM, Leal EC, et al. Chitosan-based dressings loaded with neurotensin—an efficient strategy to improve early diabetic wound healing. *Acta Biomater*. 2014;10(2):843–57.
- Pamfil D, Schick C, Vasile C. New hydrogels based on substituted anhydride modified collagen and 2-hydroxyethyl methacrylate. Synthesis and characterization. *Ind Eng Chem Res*. 2014;53(28):11239–48.
- Price RD, Myers S, Leigh IM, et al. The role of hyaluronic acid in wound healing: assessment of clinical evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(6):393–402.
- Dafader NC, Akter T, Haque ME, et al. Effect of acrylic acid on the properties of polyvinylpyrrolidone hydrogel prepared by the application of gamma radiation. *Afr J Biotechnol*. 2012;11(66):13049–57.
- Kamoun EA, Chen X, Eldin MS, et al. Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: A review of remarkably blended polymers. *Arabian J Chem*. 2015;8(1):1–14.
- MacNeil S. Progress and opportunities for tissue-engineered skin. *Nature*. 2007;445(7130):874–80.
- Nho YC, Park JS, Lim YM. Preparation of hydrogel by radiation for the healing of diabetic ulcer. *Radiat Phys Chem*. 2014;2014(94):176–80.
- Miguel SP, Ribeiro MP, Brancal H, et al. Thermoresponsive chitosan-agarose hydrogel for skin regeneration. *Carbohydr Polym*. 2014;111:366–73.
- Takei T, Nakahara H, Tanaka S, et al. Effect of chitosan-gluconic acid conjugate/poly(vinyl alcohol) cryogels as wound dressing on partial-thickness wounds in diabetic rats. *J Mater Sci Mater Med*. 2013;24(10):2479–87.
- Choi JS, Choi SH, Yoo HS. Coaxial electrospun nanofibers for treatment of diabetic ulcers with binary release of multiple growth factors. *J Mater Chem*. 2011;21(14):5258–67.
- Yang Y, Xia T, Chen F, et al. Electrospun fibers with plasmid bFGF polyplex loadings promote skin wound healing in diabetic rats. *Mol Pharm*. 2012;9(1):48–58.
- Muangman P, Pundee C, Opasanon S, et al. A prospective, randomized trial of silver containing hydrofiber dressing versus 1% silver sulfadiazine for the treatment of partial thickness burns. *Int Wound J*. 2010;7(4):271–6.
- Murakami K, Aoki H, Nakamura S, et al. Hydrogel blends of chitin/chitosan, fucoidan and alginate as healing-impaired wound dressings. *Biomaterials*. 2010;31(1):83–90.



ELSEVIER



Medicina e
Investigación

www.elsevier.es/rmi



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Moral, ética y bioética. Un punto de vista práctico



A.E. Hardy-Pérez^{a,*} y J.E. Rovelo-Lima^b

^a Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

^b Centro Oncológico Estatal, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, Estado de México, México

Recibido el 22 de octubre de 2014; aceptado el 4 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 30 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Conceptos;
Moral;
Ética;
Bioética;
Aplicación

Resumen El documento inicia con una descripción de los conceptos de moral, ética, bioética y deontología, haciendo énfasis en sus inter-relaciones y diferencias, para posteriormente narrar su desarrollo histórico en relación con los procesos de investigación y finalmente realizar una sugerencia de aplicación a los actos de atención médica e investigación en salud en la realidad actual, terminado con unos párrafos que tratan de relacionar los conceptos históricos con la realidad actual y a manera de conclusión.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Concepts;
Morality;
Ethics;
Bioethics;
Application

Morality, ethics and bioethics. A practical point of view

Abstract This article begins with a description of the concepts of morality, ethics, bioethics and deontology, emphasizing their inter-relationships and differences, and later reviewing their historical development in relation to the research process, and finally to make a suggestion that applies to acts of health care and health research in current reality. It concludes with a few paragraphs to try to relate historical concepts to current reality.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ahardy42@yahoo.com.mx (A.E. Hardy-Pérez).

El documento, tiene el propósito, primero, de definir los conceptos fundamentales y simplificados de moral, ética, bioética y deontología. Segundo, resumir la historia de su adecuación a los acontecimientos de la investigación en salud y tercero describir una sugerencia de aplicación a los actos de atención médica e investigación en salud en la realidad actual, finalizando con unos párrafos a manera de conclusión.

Conceptos

Moral

La moral es el conjunto de reglas que se generan de manera individual o grupal y que se aplican a los actos de vida cotidiana de los ciudadanos. Estas normas guían a cada individuo, orientando sus acciones y sus juicios sobre lo que es moral o inmoral, correcto o incorrecto, bueno o malo. La moral se refiere a las creencias y prácticas de primer orden que implican un conjunto de juicios establecidos que originan y siguen los individuos, las familias o sociedades para orientar sus acciones y comportamiento en la vida diaria.

Estos códigos morales pueden servir de referencia a instituciones, grupos y sociedades enteras, impregnando procesos esenciales de socialización y de pautas de actuación¹.

Ética

Se define como manera de ser, carácter. El hombre construye su *ethos* o forma de ser a partir de la repetición progresiva de actos que dan lugar a la formación de hábitos y son precisamente estos los que expresan la conducta humana.

En un sentido práctico, los propósitos de la ética y de la moral son muy similares. Ambas son responsables de la construcción de la base que guiará la manera de ser, la conducta de la mujer y el hombre, determinando su carácter, su altruismo y sus virtudes y de enseñar la mejor manera de actuar y comportarse en sociedad.

Ambos términos están destinados a distinguir a las buenas y malas conductas. Sin embargo, la ética es más reflexiva al cuestionarse el por qué se consideran válidas algunas conductas y otras no, es decir, busca y analiza el fundamento de cada comportamiento¹.

La ética, como ciencia, es un conjunto de conocimientos derivados de la investigación de la conducta humana al tratar de explicar las reglas morales de manera racional, fundamentada teórica y científicamente. Es una reflexión sobre la moral. Provee la base teórica para valorar el por qué algo es bueno o malo.

Entonces, la ética, obliga a la reflexión sobre nuestras creencias, prácticas y juicios morales. Por tanto, comprende un proceso de valoración y provee las razones para evaluar el por qué algo es bueno o malo. Es una actividad consciente del ser humano que influye y a la vez refleja su realidad personal y contextual, una reflexión disciplinada sobre las decisiones que toman las personas y las instituciones. Sin embargo, la ética no solo estudia lo que se hace, sino también lo que deja de hacerse por negligencia, mala planeación y falta de previsión. En este sentido, conviene recordar que la ética no consiste en la aplicación mecánica de principios o

de normas morales de un código establecido, sino en la justificación racional y argumentada de los cursos de acción preferibles entre varias alternativas. No se trata simplemente de hacer lo que se cree ético, porque aparentemente se tiene en cuenta una regla o principio ampliamente aceptado, sino de garantizar en lo posible que el desenlace sea el que más beneficia a los actores, atendiendo a las circunstancias y a los detalles relevantes de la situación real, en donde es preciso valorar la aplicación ciertos principios.

Los profesionales del área de la salud tenemos el privilegio y la responsabilidad de atender al ser humano en todo lo relativo a su salud en los aspectos biológicos, psicológicos y sociales. Así, el paciente nos permite entrar en contacto con aspectos íntimos y relevantes de vida para atender un problema de salud relatando su historia familiar, describiendo la sintomatología, los detalles de inicio, el sitio del dolor, realizar un procedimiento invasor o quirúrgico, ser atendida por trabajo de parto, realizar un tacto rectal, buscar consejo sobre problemas psicológicos individuales o sociales. En todos los casos cada paciente confía en que el profesional hará lo necesario para resolver su problema de salud. Esta intervención biológica, psíquica y social que nos autoriza el paciente merece un comportamiento cuidadoso, ético y científico, de cada profesional que participa en su estudio y atención. Esto es ética aplicada, ética práctica¹.

Todo lo anotado indica, que los diversos comités que realizan evaluación ética deberán contar con miembros familiarizados en aspectos básicos de la argumentación y del razonamiento ético, además del conocimiento profundo del área de la ciencia donde se da el hecho.

Bioética

Es el oncólogo holandés Rensselaer Van Potter a quien se le atribuye el primer uso de la palabra bioética. En su trabajo *Bioethics: Bridge to the future* publicado en 1971 visualizó una estrecha relación entre el mundo de la ciencias de la vida y sus hechos y los valores éticos².

Apoiado en su visión, formula la propuesta de una nueva disciplina que sirviera de puente entre dos culturas: la científica-biológica, en torno a la vida y al medio ambiente y la humanista centrada en la ética. Comprendía como ciencias de la vida no solamente a las ciencias que tienen que ver con la vida humana, sino también a todas aquellas que engloban su entorno ecológico y ambiental, el mundo animal y vegetal. La bioética consiste en un diálogo interdisciplinario entre ética y vida, entre filósofos humanistas y profesionales en salud que promueva un movimiento socio-cultural entre los ciudadanos.

El carácter interdisciplinario de la bioética se reconoce porque se apoya en varias disciplinas: biológicas, humanistas, económicas, filosóficas, políticas y legislativas, para producir el bien social en el presente y futuro de las generaciones².

La bioética se ha consolidado como un espacio de reflexión multidisciplinario necesario para abordar con éxito los problemas complejos suscitados en el ámbito específico de la atención sanitaria y ha ido ampliando progresivamente su enfoque para estudiar los factores naturales, tecnológicos y sociales que pueden tener repercusiones sobre la salud humana y la biosfera en su conjunto. A pesar de ser

una disciplina joven y en continuo desarrollo, se ha convertido en una herramienta de trabajo fundamental para los comités y organismos que, con funciones predominantemente consultivas son requeridos, además desarrolla y realiza tareas de formación de profesionales de la biomedicina y la bioética^{1,2}.

Desde el punto de vista práctico, por ejemplo, la bioética aborda los conflictos éticos que surgen en las ciencias biológicas como puede ser el caso de la investigación en animales, la manipulación de la estructura genética, problemas derivados del uso de combustibles fósiles, contaminación de los suelos y el agua con productos químicos, uso irracional de insecticidas, entre otras importantes y variadas situaciones.

Deontología

Otro concepto relacionado es el de Deontología, del griego δέον "debido" + λόγος "tratado"; término introducido por Jeremy Bentham en su *Deontology or the Science of Morality/Deontologia o la ciencia de la moralidad* en 1889.

Hace referencia a la rama de la ética cuyo objeto de estudio son los fundamentos del deber ser y las normas morales que lo dirigen. Se refiere a un conjunto ordenado de deberes y obligaciones morales que tienen los profesionales de una determinada materia. La deontología es conocida también bajo el nombre de teoría del deber, del deber ser y al lado de la axiología, es una de las dos ramas principales de la ética normativa. A semejanza de lo que sucede con los conceptos de bioética y ética médica, es común encontrar que no se distinguen claramente los límites entre la ética y la deontología¹.

Ya comentamos que la ética estudia el acto humano y analiza si es bueno o malo y en el caso de la ética médica se circunscribe al acto médico. En cambio, la deontología determina los deberes que han de cumplirse en circunstancias particulares. Por tanto, dentro de cada profesión se habla de sus aspectos deontológicos. De manera general se acepta que el cumplimiento del deber es hacer aquello que la sociedad ha impuesto, desde los puntos de vista ético y científico, en bien de los intereses colectivos y particulares.

Evolución

Código de Núremberg

Se considera el documento inicial y más importante, en donde se formularon los principios básicos para la investigación médica en humanos; de este han derivado los demás códigos y declaraciones emitidos por importantes organizaciones como la Organización Mundial de la Salud y la Organización de las Naciones Unidas, así como diversas instituciones médicas internacionales.

En 1947 se emite el código de Núremberg que consta de diez preceptos para realizar investigaciones médicas en humanos, de los cuales se destaca primordialmente el consentimiento voluntario del sujeto, que es esencial para ejecutar cualquier tipo de investigación, la persona involucrada debe estar plenamente consciente de su libertad de decidir si toma participación o no en el experimento y el investigador tiene la responsabilidad de proporcionar toda la información acerca de la clase, duración y propósito

de las pruebas, así como ventajas y desventajas y los posibles beneficios y riesgos o consecuencias para la salud que puedan surgir durante o después de su ejecución³.

El consentimiento informado o voluntario se convirtió en el eje primordial en el desarrollo de la bioética moderna al implementar la necesidad de respetar la libertad de las personas y la autonomía en la toma de decisiones con respecto a su participación en ensayos o experimentos médico-científicos. Jamás se debe infravalorar el aspecto humanitario, sin importar los objetivos o qué tan avanzada se encuentre la experimentación, primero el respeto humano y después el avance científico.

Otro apartado destacable de este documento indica que el humano es libre de interrumpir la experiencia en caso de que considere que pueda traerle algún perjuicio o daño a su integridad y el investigador debe respetar la decisión del sujeto a no continuar con la experimentación, al igual que debe ordenar su interrupción al momento de identificar alguna razón para creer que esta puede traer alguna herida o consecuencia fatal, incluyendo la muerte³.

Declaración de Helsinki

En 1968 la World Medical Association en su 18ª Asamblea Médica Mundial llevada a cabo en Helsinki, publicó una declaración en la que se establecen los principales problemas de la investigación médica. Este documento ha sufrido modificaciones subsecuentes en 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 y 2002, con el fin de analizar las nuevas situaciones y problemas que surgen con la evolución de la investigación y el progreso de la ciencia⁴.

En este documento se resalta el propósito y finalidad de la investigación médica, que debe enfocarse a la comprensión de la etiología y patogénesis de la enfermedad, mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos, además de que, se reconoce que el avance en las ciencias médicas y de la salud se logra a partir de la investigación y por ende en la experimentación en seres humanos, por lo que se hace indispensable que los investigadores en salud, de todo el mundo, cuenten con una guía normativa para llevar a cabo dichas investigaciones⁵.

En la introducción, de la Declaración de Helsinki, se enfatiza que la investigación en salud debe priorizar los intereses y el bienestar de los seres humanos por encima de los intereses de la ciencia y de la sociedad. Se deben tomar en cuenta los factores que puedan afectar al medio ambiente durante la investigación y además, tener especial consideración con la experimentación en animales dado que también existe reglamentación para la buena práctica en su manipulación.

Es necesario estructurar un protocolo que sea sometido a revisión, aprobación y seguimiento de su desarrollo por un comité ético especializado. Si ha de realizarse, se deben publicar los resultados tanto positivos como negativos en forma veraz y completa, al igual que dar a conocer el financiamiento y apoyos institucionales o gubernamentales. Los resultados de la investigación deben estar disponibles para todo público⁵.

El comité debe ajustarse a las leyes propias de cada país donde se realice la investigación.

Informe Belmont

Fue elaborado por la Comisión Nacional para la Protección de Personas Objeto de la Experimentación Biomédica y de la Conducta. Este informe surgió cuando en la década de 1970, se dio a conocer el caso de Tuskegee en Alabama; en donde se había negado el tratamiento con antibióticos a personas afroamericanas infectadas con sífilis, con el supuesto propósito de conocer la historia natural de la enfermedad.

Este informe consta de una introducción y dos partes: principios éticos básicos y aplicaciones. En la introducción hace mención a la diferencia entre práctica e investigación clínicas; práctica se refiere a intervenciones solamente diseñadas para recuperar o acentuar el bienestar de un paciente con expectativas razonables de éxito. En cambio, la investigación se refiere a una actividad apuntada a probar hipótesis, lograr conclusiones y en consecuencia desarrollar o complementar el conocimiento general⁶.

Los tres principios básicos del informe Belmont se enfocan en la autonomía de las personas, la beneficencia y la justicia.

Autonomía, se refiere al respeto a la libre determinación que tienen las personas para decidir entre las opciones que a su juicio son las mejores entre las diferentes posibilidades de las que se les haya informado, conforme a sus valores, creencias y planes de vida. La autonomía disminuida se refiere a aquellas personas que no tienen todas sus capacidades para decidir sobre su vida personal, personas dependientes o vulnerables. Este principio sustenta la necesidad de contar con un consentimiento informado y del derecho a negarse a una intervención o participación en una relación clínica o de investigación⁶.

Beneficencia, considera la necesidad de valorar las ventajas y desventajas, los riesgos y beneficios de los tratamientos propuestos, o de los procedimientos de investigación, con el objeto de maximizar los beneficios y disminuir los riesgos. Es el principio obligado en toda investigación, el prever el mayor beneficio de los participantes individuales y/o colectivos. Esto se logra mediante un protocolo bien planteado, diseñado por investigadores con sapiencia en el método científico, la estadística y por supuesto en el campo de la investigación a realizar, en donde se reconozcan los riesgos y se minimicen al máximo, y que se cuente con todo lo necesario para llevar a buen término el proceso con el mayor beneficio.

No maleficencia, este principio ético protege a los individuos participantes en una práctica o investigación clínicas, en lo referente a no hacer daño, a no someterlos a riesgos innecesarios. Obliga a evitar el daño físico o emocional y el perjuicio en la aplicación de procedimientos o de intervenciones⁶.

Justicia, el principio alude a que todos los casos similares se traten de forma equivalente. Se pretende que la distribución de los beneficios, los riesgos y los costos en la atención sanitaria o en la investigación, se realicen en forma justa. Es decir, que se distribuyan equitativamente entre todos los grupos de la sociedad, tomando en cuenta la edad, el sexo, el estado económico y cultural, y consideraciones étnicas. Se refiere, asimismo, a que todos los pacientes en situaciones parecidas deban tratarse de manera similar y con las mismas oportunidades de acceso a los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos.

Para las personas dependientes o vulnerables se aplican las reglas de la justicia distributiva lo cual se refiere a que los participantes, que son representativos de un grupo, obtengan un beneficio y que los beneficiados del grupo, también asuman parte de los riesgos del estudio. La selección de sujetos tiene que ver con el principio de justicia ya que los investigadores deben mostrar imparcialidad, es decir, no deben ofrecer investigación potencialmente beneficiosa para algunos pacientes que estén a su favor o bien seleccionar solo personas para investigaciones que implican riesgos elevados⁶.

Sin embargo en la investigación coexisten la mentira y el error, pero estos no puede ser como tal un hecho aceptable en la ciencia. El error se da por una malinterpretación o sobrestimación de resultados. Incluso se sabe que el error es indispensable para el avance de la ciencia. El científico está consciente de que su conocimiento generado no es absoluto, es probabilístico y susceptible de error, pero sabe que por el momento es lo más cercano a la realidad⁷.

Por otra parte, la mentira es una afirmación cuya falsedad le consta a quien lo formula, ya sea porque la inventó o porque tiene pruebas de que no es cierta. La persona que miente sabe perfectamente que lo que dice no es cierto, es un hecho planeado con toda intensidad, pero de todos modos lo dice seguro de que los demás le van a creer, por lo menos durante un tiempo indefinido. Combinan inteligencia y astucia con deshonestidad y cinismo. Tras un análisis psicológico para saber las razones por las que un científico miente, se ha llegado a la conclusión de que lo hace en torno a una característica humana, la vanidad^{1,7}.

Aplicación al acto médico

Los Comités Hospitalarios de Bioética son espacios de reflexión, deliberación y educación, en un ambiente de libertad y tolerancia; donde se analizan de manera sistemática los conflictos de valores y principios bioéticos que surgen durante el proceso de atención médica y docencia en el área de la salud.

Los objetivos de los Comités Hospitalarios de Bioética son⁸:

- Asesorar al personal de salud, usuarios y a la población en general en relación con los problemas y dilemas bioéticos, surgidos en la prestación de servicios de atención médica y docencia en salud tomando en cuenta los datos clínicos y los valores del médico, del paciente y de la sociedad desde una perspectiva laica y científica.
- Fomentar la conciencia y participación de la población del ámbito de influencia del establecimiento de salud, con respecto a los avances en las ciencias básicas y conductuales, para contribuir a la sensibilización de la sociedad en el debate de los problemas bioéticos.
- Servir de foro para la reflexión y deliberación de problemas y casos bioéticos en los establecimientos de salud y en los ámbitos educativos locales.

Su propósito esencial es la resolución de problemas o dilemas bioéticos para contribuir a mejorar la calidad de la atención médica, sobre la base de mejores relaciones interpersonales.

En forma general, solo pueden intervenir cuando lo solicita alguna de las partes interesadas: el paciente, sus familiares, sus representantes legales o el personal de atención a la salud. El Comité Hospitalario de Bioética recurre, en caso necesario, a las opiniones de expertos en la práctica médica y de las diversas personas involucradas, posteriormente analiza la información recibida y emite sus recomendaciones.

La labor educativa de los Comités de Bioética se realiza con la capacitación de los integrantes de los Comités Hospitalarios de Bioética que debe ser continua e implica un proceso de educación y desarrollo del grupo. Estas actividades ayudarán a socializar y compartir lo aprendido, así como a crear un lenguaje común y a facilitar la comunicación y su desarrollo. Aquellos miembros del Comité que no tengan capacitación formal en bioética, deberán recibirla.

Las funciones específicas de los integrantes de los Comités Hospitalarios de Bioética se pueden resumir diciendo que los profesionales de la salud analizan los datos clínicos del caso, como el diagnóstico, el pronóstico y las alternativas de tratamiento. El experto en bioética conduce la reflexión y la ponderación de los valores y principios en conflicto, conforme a la metodología de análisis bioético. El abogado define el marco legal vigente y los aspectos legales a contemplar bajo el cual se analizará el caso. Los representantes ciudadanos hacen consideraciones desde la óptica de la población en general, como usuarios de los servicios en salud.

El estudio bioético se basa en los encuentros clínicos y en la relación entre paciente y personal de salud. El estudio bioético incluye una revisión del proceso de atención médica en toda su extensión y que se inicia cuando un paciente se presenta ante el médico con una dolencia en donde los valores del paciente son esenciales para el encuentro. En estos, el objetivo es mejorar o al menos ponderar la calidad de vida para el paciente, como una prioridad, considerando que los encuentros clínicos se producen en un contexto más amplio más allá del médico y del paciente, por lo que es importante incluir a la familia, la política del hospital, las compañías de seguros, la ley y así sucesivamente⁸.

Aplicación al acto de investigación

Para considerar el ámbito ético en el desarrollo de una investigación se deben identificar y valorar en cada etapa del protocolo y del proceso de investigación la aplicación de la autonomía, la beneficencia y la justicia, bajo la responsabilidad de un Comité de Ética en Investigación⁹.

Responsabilidades de los Comités de Ética en Investigación¹⁰:

- Verificar que el investigador o grupo de investigadores tengan la capacidad y experiencia más que suficientes para llevar a cabo el estudio y que se tengan los recursos necesarios y apropiados para cumplir con beneficencia y no maleficencia.
- Demostrar mediante qué procedimientos se obtendrá el consentimiento informado y se garantizará la confidencialidad y autonomía del paciente.
- Especificar claramente en el planteamiento de problema de investigación su propósito, aplicación de resultados con

beneficio individual y social y la razón por la que se realizará en seres humanos y cumplir con beneficencia y no maleficencia.

- Certificar la seguridad y diseño minucioso de las técnicas e intervenciones de la metodología, respetando los preceptos de no maleficencia y beneficencia y detallando los posibles riesgos su prevención y en su caso solución.
- Describir los Criterios de inclusión, no inclusión y exclusión de participantes y las técnicas de muestreo y asignación aleatoria a grupos respetando los principios de autodeterminación y justicia.
- Utilizar herramientas de análisis fidedignas, que permitan la interpretación honesta, creíble y aplicable de los datos obtenidos.

A manera de conclusión

Un investigador, médico o personal de salud sin ética antepone sus intereses personales por encima de los valores éticos intrínsecos que se supone debe tener todo profesionalista. La ciencia por sí misma genera enlaces éticos y sociales como la honestidad y la necesidad de cooperación e intercambio social. Para el quehacer científico en el área de la salud se debe tener vocación ya que se convierte en una labor verdaderamente gratificante; es por eso que ser investigador, médico o personal de salud no consiste en una elegante investidura para deslumbrar a la sociedad, es por el contrario, una actitud interna de creatividad, honestidad y humildad, valores que son cimentados desde las etapas más tempranas de la vida; todos ellos son producto de nuestra educación en la casa, la escuela y en general en el medio social en donde nos desarrollamos.

“El personal de salud actuará beneficio de sus enfermos, con la aplicación de sus conocimientos, manteniendo siempre buen juicio; que no hará daño, bajo ninguna circunstancia y tratará a todos sus pacientes con justicia. Si no supiera hacer alguna actividad de salud, canalizará a sus pacientes, a otro colega que tenga los conocimientos necesarios para curarlos; y por último guardar en secreto lo que las personas refieran, dentro del consultorio o fuera de él, para no avergonzarlas”.

“Si fuera fiel a este juramento y no lo violara. Que se me conceda gozar de mi vida y de mi arte, y ser honrado para siempre entre los hombres. Si lo quebrantara y jurara en falso, que me suceda lo contrario”.

Hipócrates

Financiación

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Morales González JA, Nava G, Chapa J, et al. Principio de ética, bioética y conocimiento del hombre. 1. ^a ed Pachuca: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; 2011.

2. Fajardo OG. El legado, el saldo y los modelos de la ética de la atención médica. *Rev Méd IMSS*. 1971;29:55.
3. Código de Núremberg. 1947 [consultado Dic 2014]. Disponible en: <http://www.bioeticanet.info/documentos/Nu-remberg.pdf>
4. Asamblea General de las Naciones Unidas. Declaración Universal de los Derechos Humanos. 2009 [consultado Dic 2014]. Disponible en: <http://www.unav.es/cdb/intderechos.html>
5. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 1964 [consultado Dic 2014]. Disponible en: <http://www.uchile.cl/bioetica/doc/helsinkrev.htm#principio>
6. Informe Belmont. Principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos de investigación. Reporte de la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento [consultado Dic 2014]. Disponible en: http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/10._INTL_Informe_Belmont.pdf
7. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. 2002 [consultado Dic 2014]. Disponible en: <http://www.bioetica.ops-oms.org/E/docs/CIOMS.pdf>
8. Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética. Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités Hospitalarios de Bioética. 4.ª ed. 2013 [consultado Dic 2014]. Disponible en: <http://conbioetica-mexico.salud.gob.mx>
9. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Diario Oficial de la Federación. Febrero 1984.
10. Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Bioética. Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación 3.ª 2012 [consultado Dic 2014]. Disponible en: <http://conbioetica-mexico.salud.gob.mx>



ELSEVIER



Medicina e
Investigación

www.elsevier.es/rmi



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares



C. Layton-Tovar*

Centro de Investigación en Ciencias Médicas, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

Recibido el 28 de octubre de 2014; aceptado el 4 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 25 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Leucemia;
Pronóstico;
Biomarcador;
Señalización
intracelular

Resumen La leucemia linfoblástica aguda infantil (LLA) es un tipo de enfermedad hematológica caracterizada por la proliferación descontrolada de células inmaduras que surgen a partir de células madre de la médula ósea y migran a sangre periférica, reemplazando progresivamente las células sanguíneas funcionales vitales en el reconocimiento antigénico y mantenimiento de la homeostasis del organismo. La incidencia en población menor de 12 años de edad es alta y generalmente cuenta con un pronóstico favorable. El proceso desencadenante en la LLA está asociado a la expresión de genes aberrantes y a la presencia de translocaciones cromosómicas principalmente de tipo numérico o estructural, asociadas finalmente al proceso de maduración celular. El tratamiento farmacológico de LLA ha demostrado altos índices de efectividad en el inicio del proceso fisiopatológico de la enfermedad, sin embargo la expresión de biomarcadores asociados con la activación de vías de señalización celular es determinante para establecer el pronóstico de la enfermedad, por lo que la necesidad de la implementación de la terapia molecular dirigida y la búsqueda de biomarcadores pronósticos a nivel molecular debe ser progresiva.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Leukemia;
Prognostic;
Biomarker;
Intracellular signaling

Prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia: Possible molecular markers

Abstract Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a type of blood disease characterized by the uncontrolled proliferation of immature cells that arise from stem cells in the bone marrow and migrate to peripheral blood, progressively replacing the mature blood cells that play a vital role in antigen recognition and maintaining of homeostasis. The incidence in the population under 12 years of age is high, and generally has a favorable prognosis. The triggering process in ALL is associated with aberrant gene expression and the presence of numerical or structural chromosomal alterations, eventually associated with cell maturation process.

* Lago Tanganica 102, Col. Villa Hogar, Toluca, Estado de México, CP 50170, México. Tel.: +527224413351.

Correo electrónico: cristianlayton@hotmail.com

Pharmacological treatment of ALL has shown high rates of effectiveness at the start of pathophysiological process of the disease; however the expression of biomarkers associated with the activation of cell signaling pathways is crucial to establish the prognosis of the disease. The implementation of targeted molecular therapy and molecular prognostic molecular biomarkers must be ongoing.

© 2014 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

La presentación clínica de LLA es heterogénea y con manifestaciones iniciales de carácter insidioso, por lo general en un lapso menor a cuatro semanas siendo más común en la primera infancia, y alcanzando su mayor incidencia entre las edades de 2-3 años (> 80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón por año en niños entre 8-10 años de edad. En algunos casos las células leucémicas inician un proceso de acumulación en diferentes órganos incluyendo el hígado, los ganglios linfáticos, el bazo y el sistema nervioso central¹⁻³.

En términos generales la sintomatología refleja la insuficiencia de la médula ósea para culminar el proceso de maduración celular efectivamente dada la invasión de las células leucémicas, puede incluir anemia, trombocitopenia y neutropenia; razón por la cual en el estudio de las leucemias agudas, la morfología y tinciones específicas son esenciales en la caracterización inicial de la enfermedad, lo que distingue a 3 grupos de acuerdo a los criterios morfológicos establecidos por la clasificación French-American-British (FAB)³.

Clasificación, estadificación y factores de riesgo asociados con el pronóstico

Según la clasificación FAB los criterios de morfología celular clasifican las LLA en tres tipos; L1, L2 y L3. Aproximadamente entre el 70 y 85% del total de LLA es de tipo L1. Este sistema no es clínicamente importante, ya que no ayuda a planificar el tratamiento⁴. Los pacientes pediátricos con LLA se clasifican en dos grupos de riesgo: habitual y alto riesgo. Hay factores predictivos de riesgo que incluyen indicadores clínicos y de laboratorio en el diagnóstico, además, el tipo de leucemia también es determinante en la respuesta inicial al tratamiento⁵.

Dentro de los factores pronósticos se encuentran la edad, los pacientes menores de un año y mayores de 10 años son considerados pacientes de alto riesgo, por lo que en estos grupos de edad es de consideración la ejecución de un tratamiento más agresivo con el fin de obtener resultados más favorables, los pacientes pediátricos en el grupo de edad entre 1 y 9 años tienen un mejor pronóstico⁵.

El sexo también es un factor pronóstico de consideración; las pacientes de sexo femenino tienen un mejor pronóstico que los pacientes de sexo masculino, esto se debe en parte a la aparición de recaídas testiculares que puede presentarse con un mayor riesgo de recaída, debido a factores que no se

entienden completamente, se ha descrito que los pacientes pediátricos afro descendientes o los hispanos con diagnóstico de LLA tienen una tasa de curación más baja que los niños de otras razas⁶.

Los pacientes que presentan un recuento total de glóbulos blancos alto se clasifican como casos de alto riesgo y por lo general requieren un tratamiento más intensivo; ya que un recuento de 50,000 células/mm³ es un punto de corte entre un mejor o peor pronóstico debido a la relación existente entre el número elevado de glóbulos blancos en sangre y otros factores pronósticos de alto riesgo, como las translocaciones cromosómicas⁶.

Inmunofenotipo de células leucémicas como determinante en el pronóstico de leucemia linfoblástica aguda infantil

La determinación del inmunofenotipo de las células leucémicas permite identificar la línea celular afectada, estirpe T o B y constituye junto con la caracterización de anomalías cromosómicas los principales criterios predictores de respuesta al tratamiento. Los pacientes pediátricos con leucemia aguda de células pre-B o pre-B tempranas responden mejor al tratamiento que aquellos con leucemia de células T y células B maduras⁷.

El tratamiento de LLA se divide en diversas etapas: inducción de la remisión, tratamiento post remisión o consolidación y terapia de mantenimiento o continuación. En evaluaciones previas se ha encontrado una respuesta efectiva al tratamiento cuando se evidencia un recuento de blastos < 5%, una respuesta parcial si la presencia de blastos es de 5% a 15%, y la enfermedad resistente > 15% de los blastos después del primer ciclo de la inducción consistente en citarabina, daunomicina y etopósido¹.

La respuesta al tratamiento en LLA pediátrica depende de las manifestaciones clínicas asociadas con anomalías citogenéticas y otros factores pronósticos. Hay tres factores principales incluidos en la respuesta al tratamiento; la respuesta de la médula ósea en el séptimo y el décimo cuarto día, una reducción rápida de células leucémicas en la médula ósea dentro de los 7 o 14 días después de iniciada la quimioterapia multifarmacológica tiene un pronóstico favorable. El segundo factor es la respuesta de la sangre periférica a la fase esteroide inicial consistente en 7 días con prednisona; pacientes con una reducción en el recuento de blastos menor a 1,000/mm³ después de la fase de inducción

y una dosis de metotrexato intratecal tienen un pronóstico más favorable que los pacientes cuyo recuento de blastos periféricos permanece por encima de $1,000/\text{mm}^3$. El último factor es la respuesta de la sangre periférica a la terapia multifarmacológica de inducción, en este caso la presencia de células leucémicas después de 7 a 10 días del inicio de la quimioterapia multiagente aumenta riesgo de recaída en comparación con los pacientes que eliminan los blastocitos periféricos en un periodo inferior a 7 días de iniciar el tratamiento⁸⁻¹⁰.

Anomalías citogenéticas relacionadas con el pronóstico

Las anomalías citogenéticas en LLA representan un amplio grupo de alteraciones que están asociadas por diversos mecanismos con el desarrollo de la proliferación celular descontrolada; su importancia depende en gran medida de la prevalencia de estas en la población. Dentro de las más frecuentes encontramos la hiperdiploidía, siendo común encontrar un cromosoma 4, 10, 17 y 18 adicional. De igual manera, el desarrollo de LLA también puede estar asociado con una disminución del número de cromosomas, y, en particular este caso está relacionado con un mal pronóstico. También se puede presentar la translocación entre los cromosomas 12 y 21 t(12;21), que es generalmente de buen pronóstico². La presencia de a translocaciones entre los cromosomas 9 y 22, o entre el 1 y el 19, tienen una tasa de curación baja; además los pacientes pediátricos con una translocación que afecta a los cromosomas 4 y 11 también tienen una menor tasa de resolución de la enfermedad^{6,11,12}.

El grupo de las translocaciones cromosómicas que tienen importancia pronóstica pueden ser detectados en un número sustancial de casos de LLA pediátrica; incluyen la t(12;21) responsable de la fusión de gen *TEL* (*ETV6*) codificado en el cromosoma 12 al gen *AML1* (*CBFA2*) codificado en el cromosoma 21 y se puede detectar entre el 20 y el 25% de los casos de LLA de células B precursoras, pero con rara incidencia en el subtipo de la leucemia de células T. Los pacientes con fusión *TEL-AML1* tienen resultado clínico favorable, aunque existe controversia sobre si la tasa de curación final es en realidad mayor que la de otros pacientes con LLA de células B precursoras. Esta es la alteración genómica estructural más común en este tipo de LLA. Linka et al. identificaron recientemente genes diana regulados directa e indirectamente por la fusión *TEL-AML1* que explica el mecanismo asociado con la proliferación, transporte y migración celular así como las respuestas al estrés¹³.

De la misma manera, el cromosoma Filadelfia (cromosoma *Ph*) producto de la t(9;22), está presente en aproximadamente el 4% de los casos de LLA pediátrica y confiere un mal pronóstico, especialmente cuando está asociada ya sea con un recuento alto de leucocitos totales o con una respuesta inicial lenta a la terapia^{11,14}.

Otra translocación asociada con el desarrollo de LLA es la t(11;19) que se presenta en aproximadamente el 1% de los de LLA de precursores T o B. La translocación t(11;19) tiene un pronóstico desfavorable, sin embargo, es relativamente más favorable en los casos de LLA de células T que presentan esta translocación^{11,12}.

Por último, la t(1;19) que se presenta en el 5% al 6% de los casos de LLA pediátrica, y genera la fusión de los genes *E2A*y*PBX1* localizados en los cromosomas 1 y 19 respectivamente. La t(1;19) se asocia principalmente con LLA pre-B (con una prueba de inmunoglobulina citoplasmática positiva)⁶. Los estudios previos demuestran que el mal pronóstico asociado con t(1;19) puede ser reducido en presencia de un tratamiento más intensivo¹¹. (Tabla 1)

Tratamiento

El tratamiento en LLA se estructura en tres etapas descritas a continuación:

- **Etapas de Inducción a la remisión:** es la terapia inicial en el tratamiento de LLA y se incluyen en esta, aquellos pacientes con nuevo diagnóstico que no presenten signos de infiltración de células blásticas en sistema nervioso central o enfermedad extramedular. Posterior a la fase de inducción a la remisión la quimioterapia puede llegar a reducir el número total de células leucémicas hasta en un 99%; por lo que al terminar la mayoría de pacientes no presentan un recuento detectable de células blásticas. La respuesta al tratamiento en los días 7 y 14 así como al día 28 de tratamiento es determinante en el pronóstico de los pacientes. Los resultados evidencian que los pacientes clasificados en alto riesgo requieren intervención con quimioterapia intensificada antes de la inducción a la remisión y posterior a la fase de consolidación. La combinación dual de vincristina y un glucocorticoide (Siendo la prednisona y prednisolona los más usados para este propósito) induce la remisión de aproximadamente el 85% de los casos de LLA pediátrica y en adición con L-asparaginasa este radio de remisión puede incrementarse hasta el 95% de los casos. La terapia combinada de Vincristina, L-asparaginasa y un glucocorticoide con un cuarto fármaco, principalmente daunorubicin, ha sido probado en estudios aleatorizados considerando que reduce los tiempos prolongados de esta fase de la terapia, sin embargo, puede asociarse con efectos secundarios a corto y largo plazo. La falla terapéutica de esta fase es un evento relativamente raro ya que ocurre en menos del 5% de los casos de LLA tratados. Una terapia de inducción fallida ocurre cuando los pacientes muestran signos de leucemia residual al finalizar la terapia de inducción en el aspirado de medula ósea; al día 28 o 36 dependiendo del protocolo instaurado. De igual manera, muy raramente los pacientes pueden demostrar aplasia severa de medula ósea para lo cual no se han definido los criterios específicos de clasificación en términos de celularidad pero se han definido dos subtipos de presentación de medula ósea M1 y M2.
- **Etapas de terapia post-remisión o consolidación:** es subsecuente a la etapa de inducción e indispensable para prevenir recaídas en los primeros dos meses posteriores. Los estudios reportados, evidencian que sin la administración de este tipo de terapia son altas las probabilidades de que las células leucémicas persistentes desencadenen mecanismos de resistencia farmacológica favoreciendo recaídas severas.
- **Etapas de mantenimiento o continuación:** constituye el periodo de administración inmediata que se suministra

Tabla 1 Principales factores asociados al pronóstico en leucemia linfoblástica aguda infantil

Factor pronóstico	Clasificación
<i>Edad</i>	Alto riesgo < 1 año > 10 años
<i>Sexo</i>	Riesgo habitual Entre 1 y 9 años Sexo femenino: mejor pronóstico Sexo masculino: riesgo de recaídas testiculares
<i>Inmunofenotipo</i>	LLA pre-B o pre-B tempranas: mejor respuesta al tratamiento LLA de células T y B maduras: pronóstico desfavorable
<i>Raza</i>	Afro descendientes o hispanos presentan una tasa de curación más baja que los niños de otras razas
<i>Alteraciones citogenéticas</i>	
Hiperploidía	Cromosomas 4,6,10,14,17, 18, 21 y X
Hipodiploidía	
t(12;21) (p13; q22)	TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
t(9;22)(q34;q11.2); Cromosoma Ph.	BCR-ABL1. Asociado con mal pronóstico
t(1;19)(q23; p13.3)	E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)
t(4; 11)	MLL-AF4
t(11; 19)	
t(5;14)(q31; q32)	IL3-IGH TLX3 (HOX11L2)
1p32, t (1; 14)(p32;q11), t(1;14)(p34;q11) y t(1;7)(p32;q34)	TAL1
1p34, t(1;7)(p34;q34)	Proteína tirosina cinasa específica de los linfocitos; LCK
8q24	MYC
9q34, (t (7;9)(q34;q32)	TAL2
	TAN1/NOTCH1
10q24	HOX11
t(11;14)(p15;q11)	LMO1 (RBTN1 o TTG1, 11p15)
t(11;14)(p13;q11)	LMO2 ((RBTN2 o TTG2, 11p13)
14q32	TCL1
19p13,	LYL1
t(7;19)(q35;p13)	
t (8;14)(q24;q32)	MYC/IG
t(10;14)(q24;q11), t(7;10)(q35;q24)	TLX1 (HOX11)
inv(7)(p15q34), t(7;7)(p15;q34), t(7;14)(p15;q11)	HOXA@ cluster
t(6;7)(q23;q34)	MYB

posterior a la fase de inducción a la remisión, y hace parte de todos los protocolos de manejo de LLA especialmente para pacientes de alto riesgo. El uso de metrotexate es el tipo de quimioterapia más común en los protocolos de manejo, este factor es importante en la quimioterapia de mantenimiento¹².

Vías de señalización celular intervinientes en el desarrollo de leucemia linfoblástica aguda infantil

La caracterización molecular de las muestras obtenidas de pacientes con LLA de alto riesgo ha permitido establecer alteraciones en los mecanismos de señalización intracelular que pueden promover la resistencia a la terapia convencional. La identificación de biomarcadores moleculares relevantes y las terapias dirigidas ha provisto de más herramientas de diagnóstico y pronóstico de la enfermedad¹.

La terapia molecular dirigida a anomalías genéticas específicas expresadas por las células leucémicas y la comprensión de las vías de señalización afectadas ha ido surgiendo en la LLA. Las leucemias agudas son el cáncer más común de los niños, adolescentes y adultos jóvenes; estas enfermedades se caracterizan por una tremenda variabilidad clínica, por lo que es necesaria la búsqueda continua de predictores precisos de pronóstico. El uso de los algoritmos internacionales basados en las características clínicas, respuesta al tratamiento y análisis moleculares permiten establecer el riesgo de recaída en pacientes diagnosticados.

Los análisis moleculares de los pacientes con LLA de alto riesgo han permitido comprender las vías de señalización celular implicadas en la desregulación de la proliferación y supervivencia celular y por tanto la resistencia a la terapia convencional que puede estar asociada. La identificación de biomarcadores moleculares relevantes y terapias dirigidas, incluyen los retos en futuros ensayos clínicos³. Para las leucemias agudas pediátricas, los determinantes moleculares de riesgo aún no se han definido por completo, y las terapias diana permanecen en las primeras etapas de descubrimiento.

Las vías de señalización molecular que interactúan en el proceso de hematopoyesis son múltiples y la desregulación en uno o más puntos puede ser determinante en el desarrollo de LLA. De la misma manera, el efecto que ejercen las translocaciones puede desencadenar la expresión aberrante de las enzimas que regulan el proceso de señalización intracelular.

La determinación de biomarcadores asociados con el pronóstico y tratamiento de LLA en la última década ha sido amplia como es el caso de la aplicación de inhibidores de cinasas del gen *BCR/ABL* empleado como blanco molecular en pacientes que expresan el cromosoma Philadelphia (Ph+LLA); este se manifiesta con una prevalencia del 5% en niños y 30% en adultos^{11,15}. Así mismo se ha descrito el promotor de señalización de supervivencia y proliferación celular *ErbB* y la isoforma *ErbB2* que se expresa en linfoblastos de células B y su estado fosforilado está sobre expresado en pacientes Ph+LLA; que en presencia de los inhibidores canertinib y lapatinib promueve la señalización apoptótica^{12,16}.

Por otro lado, está descrita la glicógeno sintetasa cinasa (*GSK-3*), de la familia de las serina/tirosina cinasas,

identificada inicialmente en músculo esquelético, donde participa en la culminación de la síntesis de glucógeno. La sobreexpresión de *GSK-3* se ha demostrado en desórdenes metabólicos y alteraciones de los procesos de diferenciación y proliferación de células madre hematopoyéticas¹². Han sido reportadas dos isoformas de *GSK-3*: la primera de 51 kDa (*GSK-3 α*) y la segunda de 47 kDa (*GSK-3 β*).

El desarrollo de LLA al igual que otras neoplasias malignas hematológicas también ha demostrado su asociación con la expresión aberrante de moléculas activadoras de la vía de *JAK-STAT*, incluyendo mutaciones de *JAK1* y *JAK2*^{17,18}, estas efectoras de la regulación intracelular de los procesos de proliferación y supervivencia. Se ha descrito la asociación entre estas mutaciones en *JAK* y la sobreexpresión de *CRLF2* en pacientes con leucemia refractaria; aquí se han obtenido resultados favorables tras el suministro de un inhibidor de *JAK*.

Las alteraciones en las vías de señalización *PI3K-AKT* y *Ras-MAPK* en neoplasias hematológicas han sido también evaluadas en diferentes poblaciones; de allí su papel determinante en las terapias dirigidas¹⁹. La diana de rapamicina en células de mamífero (*mTOR*) implicada en el control del inicio de la transcripción y la inhibición de complejos TOR se ha mostrado eficaz en el tratamiento de LLA en población pediátrica^{20,21}.

Glucógeno sintetasa cinasa-3b: posible diana terapéutica en leucemia linfoblástica aguda

El papel determinante de la glucógeno sintetasa cinasa-3b (*GSK-3 β*) en la regulación positiva de la actividad del factor nuclear kappa B (FN- κ B) y la inducción apoptótica de la célula maligna se ha mostrado como un importante campo de exploración. Los mecanismos intracelulares dependientes de la expresión de *GSK-3 β* están asociados con las respuestas celulares de supervivencia y proliferación celular en LLA. En modelos celulares el tratamiento con inhibidores de *GSK-3 β* ; pequeñas moléculas sintéticas que compiten por un sitio de unión a ATP ha sido efectivo para favorecer la apoptosis de las células blásticas obtenidas de aspirado de Médula ósea. El uso de inhibidores sintéticos también ha demostrado excelentes resultados en el trasplante de células mononucleares en modelos murinos en términos de tolerancia inmunológica, grado de maduración, activación y diferenciación celular.

El uso de inhibidores de *GSK-3 β* en cultivos celulares permite entrever su utilidad como diana terapéutica potencial no solo en neoplasias hematológicas, sino también en otros procesos metabólicos. La inhibición selectiva de *GSK-3 β* podría reducir la probabilidad de rechazo de trasplante de células mononucleares de médula ósea.

La inhibición de la *GSK-3 β* reduce la vía de activación de *FN- κ B*, conduciendo a la supresión de la expresión de un gen *FN- κ B*-regulado y la promoción de la apoptosis en todas las células *in vitro*. La importancia de implementar terapias moleculares dirigidas contra las anomalías genéticas que desencadenan el proceso de multiplicación de células leucémicas y las vías de señalización afectadas ha ido surgiendo en la leucemia linfoblástica aguda infantil. Las metodologías basadas en el aislamiento por centrifugación en gradiente de densidad de los aspirados de médula ósea para obtener

células mononucleares ha sido empleada para detectar las concentraciones de *GSK-3 β* mediante inmunofluorescencia, además del tratamiento de las mismas en cultivos celulares primarios con inhibidores de *GSK-3 β* *in vitro* donde se evidenció el papel regulador de estos sobre la actividad transcripcional de *NF- κ B* e inducción de apoptosis detectada por Anexina V-PE/7-AAD en citometría de flujo de doble tinción. Las concentraciones de *GSK-3 β* se acumularon significativamente en los núcleos de todas las células y la muerte celular inducida por la inhibición de *GSK-3 β* fue mediada por una regulación a la baja de la actividad transcripcional de *FN- κ B* p65. La inhibición de *GSK-3 β* disminuyó significativamente la expresión de la *NF- κ B*, sugiriendo que es una posible diana terapéutica en el tratamiento de la LLA pediátrica²².

GSK-3 regula por diferentes vías de señalización la expresión del factor de crecimiento y afecta a una amplia gama de procesos fisiológicos, además de ser un componente clave en el proceso de señalización de la insulina y de *Wnt*. Para este caso, se determinó la relación entre las vías de activación y señalización dependientes de las concentraciones de *GSK-3*; la vía de señalización de la insulina ejerce una acción específica sobre la actividad de la glucógeno sintetasa total, pero no tiene influencia en el nivel de expresión de la subunidad beta-catenina. En contraste, *Wnt* aumenta la expresión citosólica de la subunidad beta-catenina pero no de la actividad de glucógeno sintetasa total; mediado por un mecanismo diferente a la regulación por fosforilación del residuo serina 9 terminal de *GSK-3 β* . La conformación de un complejo axina-conductina-*GSK-3 β* puede aumentar la expresión de *Wnt* a través de diferentes mecanismos y esta activación tiene gran importancia teniendo en cuenta el papel de *Wnt* en la carcinogénesis y mecanismos de transducción de señal²³.

Igualmente, ha sido comprobado en modelos celulares que la glicógeno sintetasa cinasa (*GSK-3 β*) promueve mediante fosforilación la activación en p70 de la proteína ribosomal S6 quinasa 1 (*S6K1*) que desempeña un papel clave en el crecimiento y la proliferación celular mediante la regulación de sensibilidad a la insulina, el metabolismo, la síntesis de proteínas, y el ciclo celular. Por lo tanto, la desregulación de *S6K* contribuye a la progresión de la diabetes tipo 2, la obesidad, el envejecimiento y el cáncer. Teniendo en cuenta la importancia biológica y clínica de *S6K1* es importante conocer los procesos de activación mediado por *GSK-3 β* en la regulación su actividad, ya que es un importante regulador de la proliferación celular y el crecimiento. Los resultados proporcionados establecen la necesidad del desarrollo y uso de fármacos dirigidos a *GSK-3 β* para el tratamiento de enfermedades como la diabetes, el cáncer y otras relacionadas con la edad que están vinculados a la regulación inadecuada de *S6K1*²⁴.

El papel determinante de la *GSK-3 β* ha permitido su inclusión en múltiples investigaciones para determinar la perspectiva farmacológica; teniendo en cuenta que funciona como un intermediario de un importante número de vías de señalización incluyendo insulina/*PI3* cinasa y la ruta de *Wnt*^{24,25}.

La inhibición de *GSK-3 β* , por ejemplo, con litio, o por la fosforilación a través de la activación de las vías de señalización generalmente tiene un efecto apoptótico. La mayoría de los blancos de *GSK-3 β* son factores de

transcripción (*catenina*, *C-Jun*, *HSF-1*, *CREB*) y los elementos del citoesqueleto (*Tau*, *MAP1B*) y participan en procesos metabólicos determinantes en el organismo. A nivel intracelular *GSK-3 β* puede ser inhibida por al menos cinco mecanismos diferentes, que son de importancia crítica para el desarrollo de nuevos inhibidores²⁶.

La activación de *GSK-3* se realiza por fosforilación como es el caso de las enzimas de este orden; varias cascadas de señalización activan cinasas inhibidoras directamente por fosforilación de un regulador serina N-terminal denotado como Ser9 (S9) de *GSK-3 β* que constituye el principal mecanismo de regulación de expresión. La activación de los receptores de proteína G acoplados (GPCR) ligados a las proteínas G heterotriméricas (subunidades α , β y γ) activan la fosfolipasa-C β (PLC β) y provocan la hidrólisis de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato [PI (4, 5) P $_2$] a dos segundos mensajeros; inositol trifosfato (IP $_3$), que aumenta las concentraciones de calcio intracelular, y diacilglicerol (DAG). Estos mensajeros inducen la activación de la proteína cinasa C (PKC) capaz de fosforilar a Ser9 de *GSK-3 β* . Del mismo modo, la unión del ligando de GPCR acoplado a proteína G activa la adenilato ciclasa (AC) para producir AMP cíclico y conduce a la activación de la proteína cinasa A (PKA), que también puede fosforilar Ser9 de *GSK-3 β* ²⁷.

Del mismo modo, se ha descrito la vía de señalización que resulta en la fosforilación de serina de *GSK-3 β* iniciada por la activación de los receptores de la tirosina cinasa, tales como el receptor de insulina (IR) (IRS, sustrato del receptor de insulina). La activación secuencial de fosfoinosítido 3-cinasa (PI3), 3'-cinasa dependiente de fosfoinosítido 1 (PDK1), y la proteína cinasa *Akt*, que fosforila Ser9 en *GSK-3 β* es la activación subsecuente²⁷.

La reactivación de *GSK-3 β* está mediada por proteínas fosfatasa específicas (PTasa). Varios sustratos de *GSK-3 β* se encuentran en estado pre-fosforilado con la adición de una serina o treonina en el sitio de consenso para la fosforilación de sustratos previamente marcados; lo que proporciona un mecanismo de regulación adicional que controla la acción de *GSK-3 β* , ya que las vías de señalización deben fosforilar sus sustratos antes de que la *GSK-3 β* pueda hacerlo. La preferencia de *GSK-3 β* de fosforilar sustratos que han sido pre-fosforilados (o cebados), y la inhibición de la actividad de *GSK-3 β* por la fosforilación de serina N-terminal, son a la vez causadas por la presencia de un bolsillo de unión a fosfato en la *GSK-3 β* ²⁷.

Los inhibidores de *GSK-3 β* se han convertido en una de las más poderosas herramientas en la síntesis de fármacos para el tratamiento de los procesos fisiopatológicos en los que la enzima es un factor desencadenante. La mayoría de los inhibidores son pequeñas moléculas sintéticas que compiten por un sitio de unión a ATP²⁵⁻²⁷.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Winter SS. Pediatric acute leukemia therapies informed by molecular analysis of high-risk disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:366–73.
2. Lacayo NJ, Meshinchi S, Kinnunen P, et al. Gene expression profiles at diagnosis in de novo childhood AML patients identify FLT3 mutations with good clinical outcomes. *Blood*. 2004;104(9):2646–54.
3. Bader-Meunier B. Childhood myelodysplastic syndromes. *Pathol Biol (Paris)*. 2002;50(4):275–7.
4. Campbell K, Gerscher S, Siclair L. Childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukaemia Research Fund*. 2001.
5. Pacheco C, Lucchini G, Valsecchi MG, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Nicaragua: long-term results in the context of an international cooperative program. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(5):827–32.
6. Harrison CJ. Targeting signaling pathways in acute lymphoblastic leukemia: new insights. *ASH Education Book*. 2013;(1):118–25.
7. Lassaletta A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral*. 2012;XVI(6):453–62.
8. Instituto Nacional de Salud Pública, validado por el Consejo de Salubridad General, los Institutos Nacionales de Salud y la Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica. Guía clínica y esquema de tratamiento. México, D.F: Seguro Popular; p. 1-31.
9. Wheeler KA, Richards SM, Bailey CC, et al. Bone marrow transplantation versus chemotherapy in the treatment of very high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in first remission: results from Medical Research Council UKALL X and XI. *Blood*. 2000;96(7):2412–8.
10. Waber DP, Carpentieri SC, Klar N, et al. Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22(3):206–13.
11. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al., Children's Oncology Group. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008;111(12):5477–85.
12. Ross ME, Mahfouz R, Onciu M, et al. Gene expression profiling of pediatric acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2004;104(12):3679–87.
13. Linka Y, Ginzl S, Krüger M, et al. The impact of TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) expression in precursor B cells and implications for leukaemia using three different genome-wide screening methods. *Blood Cancer J*. 2013;3(03):e151.
14. Roganovic J, Guenova M, Fuchs O, et al. *Leukemia*. Moscow: INTECH; 2015.
15. Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG, et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;100(1):52–8.
16. Mullighan CG, Phillips LA, Su X, et al. Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Science*. 2008;322(5906):1377–80.
17. Cario G, Zimmermann M, Romey R, et al. Presence of the P2RY8-CRLF2 rearrangement is associated with a poor prognosis in non-high-risk precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in children treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. *Blood*. 2010;115(26):5393–7.
18. Bercovich D, Ganmore I, Scott LM, et al. Mutations of JAK2 in acute lymphoblastic leukaemias associated with Down's syndrome. *Lancet*. 2008;372(9648):1484–92.
19. Lee-Sherick AB, Linger RM, Gore L, et al. Targeting paediatric acute lymphoblastic leukaemia: novel therapies currently in development. *Br J Haematol*. 2010;151(4):295–311.

20. Hidalgo M, Rowinsky EK. The rapamycin-sensitive signal transduction pathway as a target for cancer therapy. *Oncogene*. 2000;19(56):6680-6.
21. Avellino R, Romano S, Parasole R, et al. Rapamycin stimulates apoptosis of childhood acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood*. 2005;106(4):1400-6.
22. Hu Y, Gu X, Li R, et al. Glycogen synthase kinase-3 β inhibition induces nuclear factor- κ B-mediated apoptosis in pediatric acute lymphocyte leukemia cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29:154.
23. Ding VW, Chen RH, McCormick F. Differential regulation of glycogen synthase kinase 3 β by insulin and Wnt signaling. *J Biol Chem*. 2000;275(42):32475-81.
24. Shin S, Wolgamott L, Yu Y, et al. Glycogen synthase kinase (GSK)-3 promotes p70 ribosomal protein S6 kinase (p70S6K) activity and cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(47):E1204-13.
25. Dann SG, Selvaraj A, Thomas G. mTOR Complex1-S6K1 signaling: at the crossroads of obesity, diabetes and cancer. *Trends Mol Med*. 2007;13(6):252-9.
26. Gould TD, Quiroz JA, Singh J, et al. Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: insights from the molecular and cellular actions of current mood stabilizers. *Mol Psychiatry*. 2004;9(8):734-55.
27. Jope RS, Johnson GV. The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends Biochem Sci*. 2004;29(2):95-102.



ESPACIO ACADÉMICO ESTUDIANTIL

Descubrimiento de una clase de lípidos endógenos mamíferos con efectos anti-diabéticos y anti-inflamatorios[☆]



Discovery of a class of endogenous mammalian lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects

C.M. Ortiz-Vilchis*

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

Introducción

Mientras la palabra "grasa" mantiene muchas connotaciones negativas, algunas grasas son esenciales para la sobrevivencia y mantienen muchos atributos benéficos. El equipo de investigación del Centro Médico de Beth Israel (BIDMC) liderado por los investigadores Mar Yore e Ismail Syed recientemente descubrió una clase de lípidos naturales que pueden usarse para el desarrollo de nuevos tratamientos para la diabetes tipo 2 y la enfermedad inflamatoria relacionada con la artritis reumatoide. Esta clase de lípidos fue muy difícil de estudiar dado que se mantiene en niveles muy bajos dentro de las células. El modelo biológico usado en el estudio se vio dirigido en ratones con valores incrementados del transportador de glucosa GLUT-4 (los cuales dentro del estudio se definieron como el *modelo AG4OX*), la examinación cercana de este proceso reveló una resistencia a la diabetes, con niveles muy bajos de glicemia ambiental reflejada por el incremento en la producción de insulina estimulada por lípidos que ahora se conocen como FAHFAs (Figura 1).

El equipo también encontró que estos ratones resistentes a diabetes contaban con niveles de FAHFAs 16 a 18 veces más altos que aquellos no resistentes a la enfermedad, pre-disponiendo estos últimos al desarrollo de diabetes tipo 2 y vulnerando la capacidad del organismo de mediar respuestas inflamatorias. Este último efecto se logró evaluar al observar que los FAHFAs están relacionados directamente con la activación y regulación de proteínas inhibitoras de la respuesta inmunológica innata, en particular GPR12 (receptor acoplado a proteína G), la cual se ve expresada en las células dendríticas derivadas de la médula ósea, redireccionando la resistencia insulínica¹ en el tejido adiposo hacia un umbral de sensibilidad, limitando paralelamente la activación de factores proinflamatorios, como las citosinas IL-1, IL-6 y TNF, los cuales están ampliamente relacionados con el desarrollo de respuestas inflamatorias en enfermedades crónicas como la artritis reumatoide.

El modelo se basó entonces en una relación inversamente proporcional al riesgo de la diabetes con niveles disminuidos de estos lípidos (a mayores FAHFAs, menor riesgo diabético), lo cual es un factor importante para el control en la prevención y tratamiento futuro de la enfermedad. Los FAHFAs no se encuentran solo en este modelo, también se ha demostrado que se encuentran en el cuerpo humano y en diversas comidas, como el cerdo, la yema de huevo, las manzanas y el pescado. De hecho, los humanos con resistencia a insulina (diabéticos tipo II) mantienen niveles de FAHFAs de solo un 25-50% de aquellos individuos con función insulínica normal (basado en estimaciones en modelos humanos aún por evaluar en ensayos clínicos).

[☆] Basado en el estudio realizado por: Yore MM, Syed I, Moraes-Vieira PM, et al. Discovery of a class of endogenous mammalian lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects. *Cell*. 2014;159(2):318-32.

* Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Tollocan y Jesús Carranza s/n, Toluca, 50180 Edo. de Méx., México. Tel.: +527221705687.

Correo electrónico: halcy0natic@gmail.com

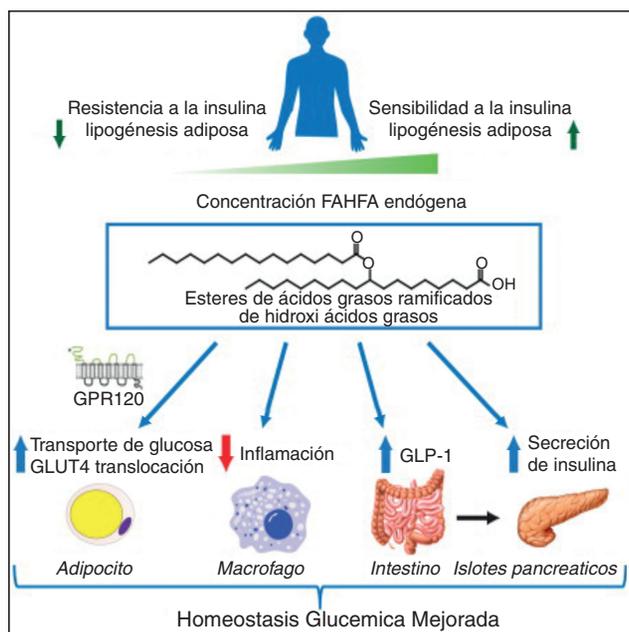


Figura 1 Abstracto gráfico.

El siguiente paso en la investigación será verificar el mecanismo involucrado en la señalización producida por los FAHFAs para la estimulación en la liberación de insulina; de determinarse, podría llevar a nuevos tratamientos para la diabetes. Incluso si estos lípidos no pudieran administrarse directamente como terapia, podrían inspirar medicamentos sintéticos que ayuden a mejorar la liberación de insulina y a disminuir la glucemia. Las propiedades anti-inflamatorias de los FAHFAs podrían ser usadas para tratar enfermedades como Crohn's o la artritis reumatoide. Adicionalmente, como se ha demostrado, aquellos que están en riesgo de desarrollar estas enfermedades presentan niveles más bajos de lo normal de FAHFAs, podría usarse como marcador para predecir la enfermedad y aportar una intervención temprana.

Evaluación experimental

El estudio principal se realizó en base a la comparación de 2 modelos de expresión en los transportadores GLUT4; para ello se dividieron en 3 poblaciones:

- La primera implicaba un espécimen tipo *Wild Type* al cual no se le realizó ninguna modificación genética, posteriormente en el estudio estos.
- La segunda se centró en implementar una población que demostrara una sobreexpresión del transportador GLUT4, al cual se denominó *AG40X*.
- Finalmente, para el modelo de comparación se utilizaron especímenes *Knock-Out*, los cuales fueron modificados genéticamente para inhibir la expresión de ciertos genes que promueven la translocación de GLUT4.

Inicialmente se buscó definir las diferencias metabólicas de cada uno de los especímenes en relación con su tolerancia por la glucosa y el nivel de resistencia o sensibilidad

a la insulina sistémica. Dentro del estudio se observaron patrones metabólicos persistentes al nivel de insulina y su retrocontrol hormonal en el organismo.

En aquellos organismos donde el nivel de resistencia a la insulina era elevado (diabetes), se observaron las clásicas manifestaciones del clásico desplazamiento metabólico observado en la patología, donde vías como la glucólisis, la lipogénesis y la glucogénesis se mostraban disfuncionales debido a la deficiencia² p. ej., incorporación de la glucosa en tejidos dependientes de GLUT4, como es el tejido adiposo, el músculo esquelético y el músculo cardiaco, dando la mayor utilización alternativa de vías como la cetogénesis, la lipólisis y la glucólisis, así como el riesgo de almacenamiento lipídico hepático (esteatosis)³. Se reafirmó la relación entre los especímenes que presentaban resistencia a la insulina con una regulación a la baja del transportador GLUT4 celular, concomitante a una menor secreción de insulina (Figura 2).

Proteínas intrínsecas a efectos en AG40X

Es importante mencionar que entre los diferentes modelos se observaron proteínas paralelas al nivel de la expresión de GLUT4 (siendo mayores conforme este se transloca), las cuales cumplen papeles de mediar efectos sistémicos como *ChREBP* (proteína de unión a elemento en respuesta a carbohidratos), la cual permite estimular la función metabólica de la enzima "piruvato cinasa" permitiendo mediar un eficiente aprovechamiento de la vía glucolítica, dando como resultado una mayor lipogénesis, glucemia baja, restitución celular pancreática y una mayor longevidad celular. Bajando la resistencia insulínica.

Es esencial mencionar que la regulación intrínseca de esta proteína se ve afectada por las dietas altas en grasas (HDF) especialmente de aquellas saturadas, observándose un decremento de hasta el 25% en la expresión de la proteína con este tipo de dietas. En contraste se puede observar su estimulación en su expresión al administrarse dietas altas en grasas insaturadas.

Métodos

Descubrimiento inesperado

Para comprobar la hipótesis relacionada con expresión de GLUT4 y los cambios metabólicos en especímenes afectados por patologías metabólicas de la insulina, se recolectaron muestras de tejido adiposo blanco y pardo de los tres modelos de estudio.

Posteriormente se realizó un análisis molecular mediado por una plataforma de espectrometría cuantitativa de masa lipodómica⁴, donde se observó por primera vez un *nuevo grupo de lípidos asociados a esteres de grupo hidroxi* (Figura 3).

Basado en la espectrometría, se descubrió que la estequiometría por masa molecular revelaba la presencia de esteres insaturados de *ácido palmítico*, *ácido esteárico* y *ácido hidroxi-esteárico*, los cuales se encontraban de manera conjugada en cantidades muy reducidas en el tejido adiposo, denominándose como *ácidos grasos hidroxi ácidos grasos (FAHFA)*.

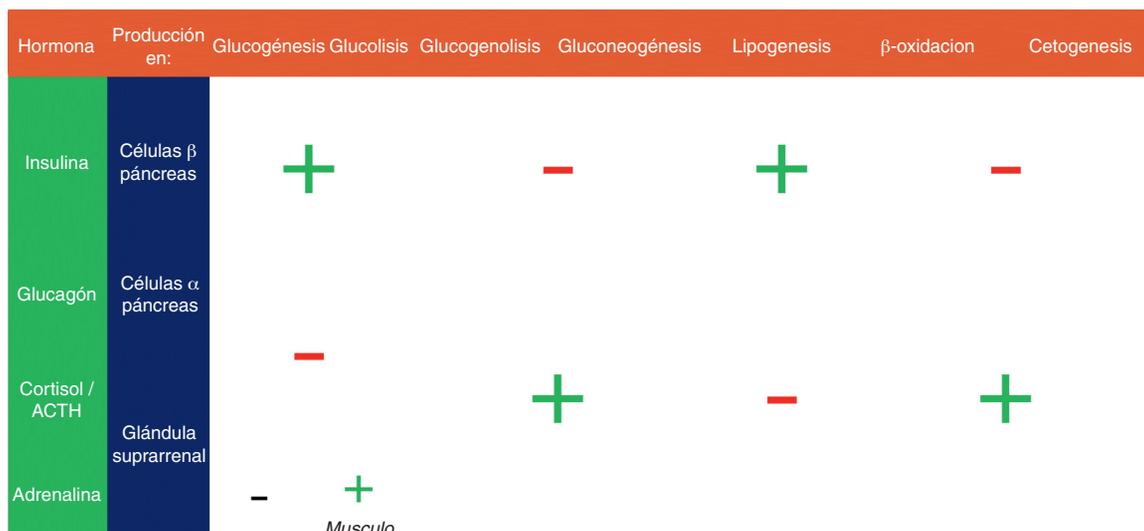


Figura 2 Regulación hormonal.

El equipo se decidió posteriormente a evaluar las cantidades de estos ácidos grasos en la distribución corporal de cada uno de los especímenes estudiados.

Se encontró que estos lípidos mantenían una actividad muy acelerada en su metabolismo, por lo cual su estudio se complicó, ya que muchas veces no era posible obtener cantidades suficientes de estos para definir una muestra representativa.

Sin embargo, se encontró que un ácido en particular, el *ácido palmítico hidroxido ácido esteárico (PAHSA)*, se encontraba con una disposición constante en todas las muestras de tejidos, por lo que se continuó con la línea de investigación en base a este lípido.

Se decidió entonces evaluar las cantidades de PAHSA en modelos *Wild Type vs AG4OX*, encontrándose niveles elevados en 16-18 veces de este lípido en modelos *AG4OX* (Figura 4).

Curiosamente el modelo *Wild Type* mostraba una cantidad mayor de estos lípidos en el *hígado*, lo cual reflejó íntegramente el riesgo que existía en estos modelos para el desarrollo de esteatosis hepática.

Proteínas paralelas

El estudio reveló que aquellos especímenes que mostraban niveles altos de PAHSA igualmente expresaban paralelamente la proteína ChREBP, por lo que igualmente se evaluó su distribución corporal, tomando como base el tejido adiposo blanco (WAT), ya que se observó que PAHSA coadyuva en acelerar el metabolismo del WAT, siendo sinérgica en la activación de ChREBP (Figura 5).

Ello permitió relacionar los efectos metabólicos benéficos de estos ácidos grasos en relación con la translocación positiva de GLUT4 influida por el efecto en el aumento de ChREBP y la estimulación de la vía glucolítica, lo cual en conjunto aporta efectos antidiabéticos. Viéndose un efecto directo en la restitución de la sensibilidad de la insulina por las células del cuerpo, la aumentada lipogénesis, y la estimulación de piruvato cinasa con el aprovechamiento de la glucosa sérica, disminuyéndola ampliamente.

De manera similar se evaluó por la imposición de dietas altas en grasas (HFD) en modelos *Wild Type*, que como ChREBP, los FAHFs se ven disminuidos cuando esta se incorpora, y a la vez se ven estimulados y aumentados con dietas saludables basadas en grasas insaturadas.

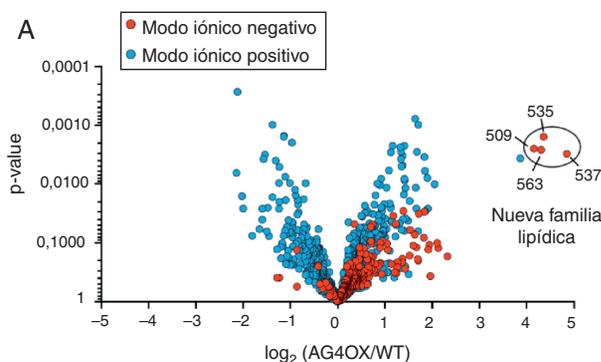


Figura 3 Espectrometría cuantitativa de masa lipodómica, mostrando una nueva familia de lípidos.

Tejido	Wild type	AG4OX
Hígado	↓ 25	↓ 5
Tejido adiposo blanco (WAT)	↓ 50	↓ 100
Tejido adiposo parado (BAT)	↓ 65	↗ 650
Tejido perigonadal (PG)	↓ 25	↗ 1500
Tejido subcutáneo (SQ)	↓ 50	↑ 2600
Suero	↗ 1200	↑ 2700

Figura 4 Distribución Corporal de PAHSA en diferentes tejidos (pmol/g).

Tejido	Wild type	AG4OX	WAT	
			ChREBP KO	ChREBP KO x AG4OX
Tejido subcutáneo (SQ)	↓ 150	↑ 300	↓ 30	↓ 120
Tejido perigonadal (PG)	↓ 110	↑ 270	↓ 50	↓ 150
Suero	↑ 220	↑ 950	↓ 300	↑ 500

Figura 5 Distribución Corporal de ChREBP en diferentes modelos (pmol/g).

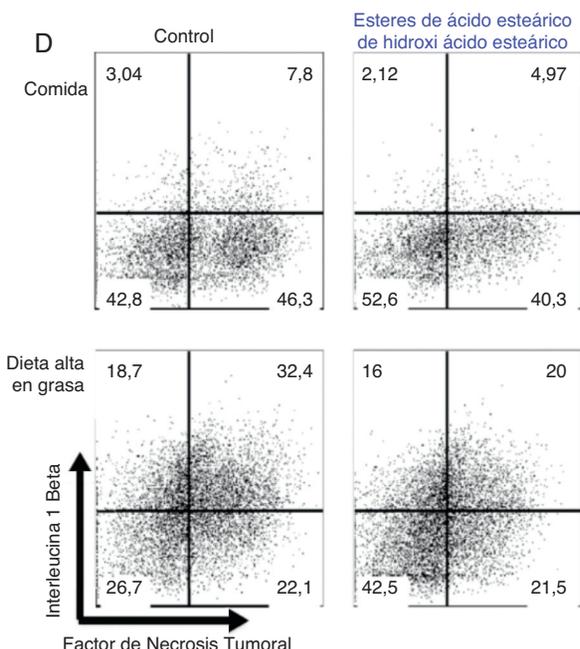


Figura 6 Efecto de PAHSA en la disminución de la expresión de TNF.

Los efectos complementarios de los PAHSAs igualmente se vieron observados en la estimulación de la expresión de dos proteínas específicas, la primera siendo:

- *GLP-1* (péptido similar a glucagón 1), cuyas características incluyen:
 - Ser una incretina secretada por células L
 - Secreción dependiente de la presencia de nutrientes en el lumen intestinal
 - Ser un inhibidor del glucagón
 - Promover la restauración de la sensibilidad insulínica
 - Promover la activación de glucocinasa
 - Ser un inhibidor de la apoptosis de células beta
 - Inhibir la secreción de HCl y el vaciado estomacal
 - Presenta un efecto análogo al de la hormona leptina, estimulando el gasto energético y promoviendo la sensación de saciedad al comer

Efectos antiinflamatorios

Otro de los efectos observados en el organismo con la presencia de PAHSA es la estimulación de receptores asociados a respuestas inflamatorias⁵ mediadas por citosinas proinflamatorias, regulando estas a la baja, gracias al efecto

del *GPR120* (receptor acoplado a proteína G), cuya función como proteína está asociada en la expresión de las células dendríticas derivadas de la médula ósea, siendo células presentadoras de antígenos iniciales en la respuesta inmune innata. Radicando su importancia en la sobre activación de citosinas como la *IL-1*, *IL-6* y *TNF*, vistos ampliamente en la patogénesis de la artritis reumatoide, enfermedad que muchas veces está ligada como complicación en enfermedades metabólicas, como es la diabetes tipo 2.

Basado en ello el equipo realizó la evaluación en los niveles de PAHSA con estas citosinas, mostrando una proporción inversa. Atribuyendo un efecto antiinflamatorio (Figura 6).

Conclusión y resultados

- Los estudios lipodómicos permitieron identificar esteres de ácidos grasos hidroxí ácidos grasos bioactivos (FAHFA).
- Los FAHFA tienen niveles bajos en humanos con resistencia a la insulina & se correlacionan con la sensibilidad a la insulina.
- Estos lípidos mejoran la secreción de insulina y la tolerancia a la glucosa.
- Los FAHFA bloquean la producción de citosinas inflamatorias y reducen la inflamación sistémica.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Benhamed F, Denechaud PD, Lemoine M, et al. The lipogenic transcription factor ChREBP dissociates hepatic steatosis from insulin resistance in mice and humans. *J Clin Invest.* 2012;122(6):2176–94.
2. Bruss MD, Khambatta CF, Ruby MA. Calorie restriction increases fatty acid synthesis and whole body fat oxidation rates. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(1):E108–16.
3. Abel ED, Peroni O, Kim JK, et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature.* 2001;409(6821):729–33.
4. Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol.* 1959;37(8):911–7.
5. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2002;32 Suppl 3:14–23.



ESPACIO ACADÉMICO ESTUDIANTIL

Síndrome de Leigh; la vida en una cadena

Leigh disease; life in a chain

J. Camacho-Camacho*



Alumno de Pregrado, Licenciatura de Médico Cirujano, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México

Recibido el 19 de noviembre de 2014; aceptado el 2 de diciembre de 2014
Disponibile en Internet el 25 de marzo de 2015

Introducción

El estudio de la estructura, fisiología y trastornos relacionados con la mitocondria han sido temas de investigación para muchos científicos a lo largo de la historia, podemos remitirnos al año de 1951 en el que Denis Leigh describe el caso de un niño con las manifestaciones clínicas propias del síndrome que hoy en día lleva su nombre, del cual cada vez se conoce más pero se avanza poco en el establecimiento de un tratamiento que logre elevar la esperanza de vida de quienes lo padecen.

El cuerpo humano como máquina perfecta requiere del aporte de combustibles biológicos (carbohidratos, lípidos y proteínas) necesarios para obtener la energía química que requieren diversos procesos biológicos y de esta manera mantener la homeostasis. El metabolismo de estos combustibles en el organismo se logra a través del uso de distintas vías catabólicas y anabólicas, las cuales requieren del coordinado funcionamiento de elementos celulares, es decir de la buena comunicación entre los orgánulos de cualquier célula en el organismo.

Tras el correcto metabolismo de los combustibles biológicos en las células, finalmente obtenemos moléculas de energía química en forma de ATP que son necesarias para llevar a cabo procesos tales como; paso de moléculas a

través de la membrana celular, movimiento de flagelos, contracción muscular, entre muchas otras funciones vitales. La mayor parte de esta energía química se obtiene gracias a la participación de la mitocondria, en cuya estructura se localiza la cadena respiratoria importante para llevar a cabo la fosforilación oxidativa y finalmente la obtención de ATP.

Identificación conceptual del síndrome de Leigh

Trastorno neurodegenerativo secundario a la ausencia congénita de: Complejo Piruvato Deshidrogenasa, Complejo I, IV o V de la cadena respiratoria¹.

Bases bioquímicas del síndrome de Leigh

Las vías metabólicas que se utilizan tanto en el catabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas convergen en la mitocondria tras la formación final de moléculas de Acetil CoA², la cual será metabolizada posteriormente por el ciclo de los ácidos tricarboxílicos para obtener cofactores reducidos, NADH + H y FADH₂ que en seguida serán oxidados en la cadena respiratoria para la obtención de las moléculas de ATP (fig. 1).

En el caso de los carbohidratos, tanto la glucólisis aeróbica como anaeróbica son vías importantes para el aprovechamiento de estas moléculas, tras la serie de reacciones que implica la glucólisis anaeróbica en el citosol celular, llegamos a la obtención de Piruvato, el cual será sustrato para el *complejo piruvato deshidrogenasa* quien oxidará la molécula de piruvato en Acetil CoA en la mitocondria.

* Correspondencia: Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Av. Paseo Tollocan esq. Jesús Carranza s/n, Moderna De La Cruz, C.P. 50180, Toluca, México.

Correo electrónico: camacho.joel19@hotmail.com

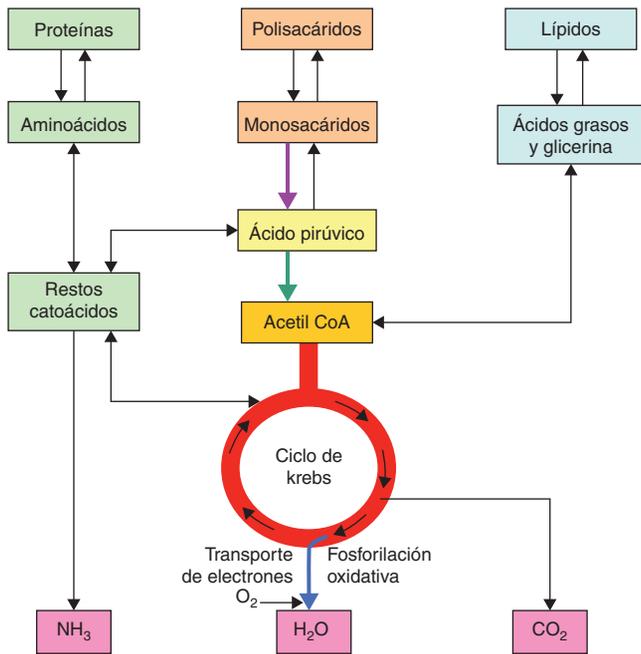


Figura 1 Obtención de acetil CoA.

La molécula de Acetil CoA se forma a partir de Coenzima A, cuya molécula contiene adenina, ribosa, ácido pantoténico y un grupo tiol, este último reacciona con los grupos carboxilo para que finalmente se obtenga la molécula de Acetil CoA, es un compuesto de alta energía por lo que puede donar su grupo acetilo en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos.

En el ciclo de los ácidos tricarboxílicos la molécula de Acetil CoA será metabolizada hasta CO₂ y H₂O, así mismo en la serie de reacciones que forman parte de este ciclo se obtienen; 3 NADH + H, 1 FADH₂ y una molécula de GTP. Los cofactores reducidos (NADH + H y FADH₂) que se producen en este ciclo son importantes debido a que fungen como transportadores de los electrones que se obtienen tras el catabolismo de los combustibles biológicos, por tanto, estos cofactores resultantes del ciclo de Krebs o de los ácidos tricarboxílicos, donarán posteriormente dichos electrones al primer complejo de la cadena respiratoria en el caso del cofactor NADH + H o al Complejo II en el caso del cofactor FADH₂, tras una serie de reacciones en el que estos cofactores se oxidan y los complejos se reducen (fig. 2).

Los cofactores reducidos que se obtienen en la glucólisis anaeróbica del citosol celular no pueden atravesar la membrana mitocondrial, por lo tanto, para ingresar hacen uso de las lanzaderas glicerol - 3 - fosfato (principalmente en células cerebrales y musculares) y malato - aspartato (principalmente en hígado y corazón), las cuales introducen los electrones de los cofactores reducidos desde el citoplasma hacia la mitocondria.

El paso de electrones a través de la cadena respiratoria comienza en el complejo I o II, posteriormente pasan a la ubiquinona (Q), en seguida al complejo III, este reduce al citocromo y finalmente el citocromo reduce al complejo IV, el cual donará 2 electrones al Oxígeno para la formación de una molécula de Agua, cabe destacar que el paso de los electrones a través de los complejos enzimáticos de la

cadena respiratoria se lleva a cabo desde el complejo que presenta un Potencial de Reducción Estándar menor hacia el complejo que tiene un Potencial de Reducción Estándar mayor, es decir, desde el complejo con una menor afinidad por los electrones hacia el complejo que tiene una mayor afinidad por los mismos.

El paso de los electrones a través de los complejos de la cadena respiratoria está acoplado al bombeo de protones por parte del complejo I, III y IV hacia el espacio intermembranal, creando de esta forma un gradiente electroquímico en ese espacio, la tendencia de los protones para regresar hacia la matriz y estabilizar el gradiente a ambos lados de la membrana mitocondrial interna va a permitir que pasen a través del complejo ATPasa, cuya estructura se basa en una subunidad F₁ y F₀. La subunidad F₀ forma el canal a través del cual pasan los protones, mientras que la subunidad F₁, es el sitio en el cual, a partir de ADP y Pi, se lleva a cabo la formación de la molécula de ATP, por tanto es importante destacar que la energía que se genera tras el paso de los protones por este canal permite que se libere la molécula de ATP que se ha formado por los sustratos (ADP y Pi), no se debe pensar que la energía que se obtiene por el paso de los protones es propiamente la energía que contiene el ATP.

Tras la obtención de moléculas de ATP, estas pueden ser utilizadas en la gran gama de procesos fisiológicos que lo requieren para un buen funcionamiento y el mantenimiento de un equilibrio vital para el ser humano.

Fisiopatología

En el organismo hay tejidos que destacan por el requerimiento de un metabolismo oxidativo intacto que asegure la obtención de la energía necesaria para llevar a cabo de manera eficaz su función, dentro de estos tejidos es preponderante el sistema nervioso central, dentro del cual los ganglios basales destacan por presentar una elevada actividad metabólica, situación que los hace vulnerables a los daños celulares, por lo que fallas en el metabolismo celular de estas estructuras se verá reflejado de manera significativa en las funciones de control que llevan a cabo en el organismo.

Los ganglios basales (globo pálido, putamen, núcleo caudado, núcleo subtalámico y sustancia negra) son acumulaciones de cuerpos neuronales que tienen como función primordial el control del inicio, amplitud y rapidez de los movimientos⁴, en un niño con síndrome Leigh la falla en el metabolismo oxidativo y la necrosis de estas estructuras se traduce en defectos del movimiento, por tanto se caracterizan por déficit motor o activación anormal del sistema motor, lo que da lugar a rigidez, temblor y movimientos involuntarios (fig. 3).

La disminución en la producción de ATP que se presenta en este síndrome no se limita en sus afectaciones al Sistema Nervioso Central, las consecuencias de esta disminución de energía se ven reflejadas en las manifestaciones clínicas propias del Síndrome de Leigh.

Manifestaciones clínicas

Crisis convulsivas, Retraso psicomotor, Atrofia óptica, Hipotonía, Debilidad, Letargo, Vómitos, Movimientos anormales

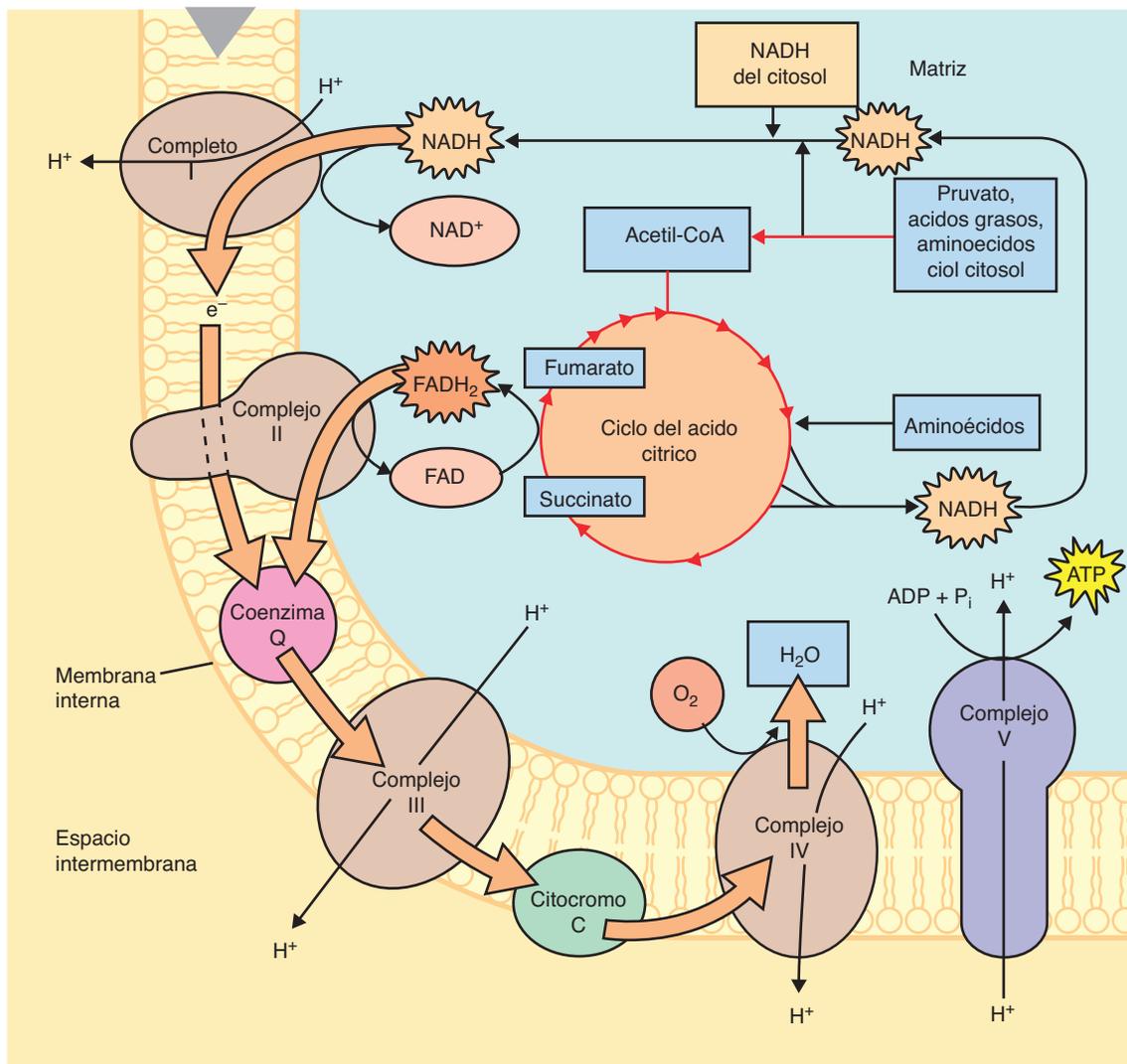


Figura 2 Fosforilación oxidativa.

(ataxia, temblor), Irritabilidad, Pérdida de visión y Anormalidades respiratorias³.

Herencia del síndrome de Leigh

A pesar de que la mitocondria cuenta con su propio ADN, no es independiente de la participación del ADN nuclear, ya que ambos participan en la codificación de las subunidades que conforman cada uno de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria, a excepción del Complejo II que está exclusivamente codificado por el ADN nuclear, es por eso que dependiendo del complejo afectado y de su codificación, el tipo de herencia puede ser: Materna, en el caso de mutaciones en ADN mitocondrial o Autosómica Recesiva, cuando las mutaciones se dan en el ADN nuclear⁵.

Los casos más reportados de síndrome de Leigh han sido identificados por mutaciones en el ADN mitocondrial, cuyo gen codifica para una de las subunidades de la ATPasa, por lo que presenta una herencia materna, por otro lado, mutaciones en el ADN nuclear que afectan al complejo IV el síndrome presenta herencia Autosómica Recesiva. La

frecuencia de presentación de este síndrome es de 1 de cada 36,000 nacimientos.

Diagnóstico y tratamiento

Las manifestaciones clínicas del síndrome se presentan antes de los 6 meses de edad, el médico que evalúa el caso requiere de una gran destreza para poder diferenciar este trastorno de otros trastornos mitocondriales que presentan características similares y con los cuales se puede confundir, para un diagnóstico diferencial adecuado se debe hacer uso de recursos como; biopsia muscular para analizar el funcionamiento de la cadena respiratoria y poder identificar el error en los complejos enzimáticos, así mismo el uso de resonancia magnética y tomografía computarizada que permite identificar la necrosis de los ganglios basales, característica principal del síndrome de Leigh.

El tratamiento tras el diagnóstico de este síndrome es paliativo, implementar una dieta cetogénica cuando el síndrome se asocia a deficiencia de Piruvato Deshidrogenasa

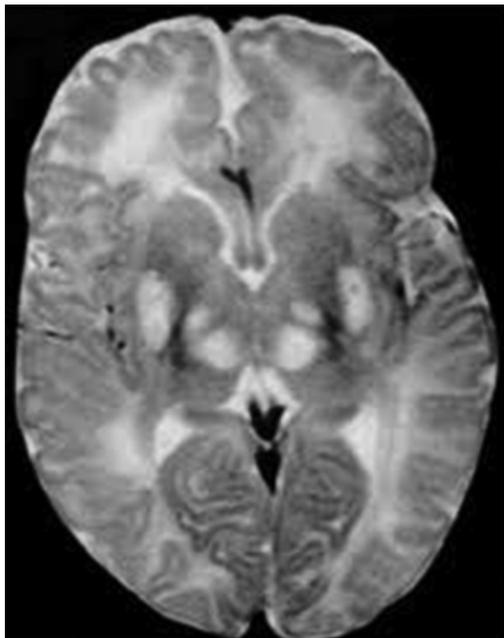


Figura 3 Necrosis de ganglios basales.

puede no reflejar ningún beneficio, debido a la falta de un tratamiento eficaz que permita reducir los daños, la esperanza de vida de un niño con este síndrome no supera los 2 años.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Aurelio Mendoza Medellín, catedrático de la unidad de aprendizaje de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México, por los conocimientos aportados que influyeron para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. Kliegman B. Tratado de Pediatría. 18ª ed. Madrid: Elsevier; 2005. p. 612-3, 1797-809.
2. Mathews C, Van K, Ahern K. Bioquímica. 3ª ed. Madrid: Pearson Addison Wesley; 2002. p. 541-618.
3. Bradley W, Daroff R, Fenichel G. Neurología Clínica. 5ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 2553-4.
4. Guyton A, Hall J. Tratado de Fisiología Médica. 12ª ed. Ciudad de México: Mc Graw Hill Interamericana Editores; 2010. p. 690-4.
5. Guizar-Vázquez J. Genética Clínica. 3ª ed. Ciudad de México: Manual Moderno; 2001. p. 781-96.



ESPACIO ACADÉMICO ESTUDIANTIL

Mucosa gástrica: mecanismos protectores y efectos dañinos del ácido acetilsalicílico. Enfoques fisiológico y bioquímico



Gastric mucosa: Protective mechanisms and harmful effects of acetylsalicylic acid. Physiological and biochemical approaches

L. Díaz-Casasola *

Pregrado de la Licenciatura en Médico Cirujano, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

Introducción

El estómago, un órgano importante en el proceso de la digestión, realiza una variedad de funciones que incluyen el almacén y exposición de los alimentos al ácido que secreta, además de proveer una barrera que prevenga el paso de microorganismos al intestino¹.

A pesar del ataque constante que sufre la mucosa gástrica por múltiples agentes nocivos endógenos (ácido clorhídrico, pepsina, ácidos biliares, enzimas pancreáticas) y exógenos (alcohol, fármacos y bacterias) así como una variedad de condiciones inflamatorias (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn)², su integridad se conserva gracias a un intrincado sistema que proporciona defensa y reparación de la mucosa³.

Las prostaglandinas están involucradas en funciones fisiológicas como la protección de la mucosa del estómago, la agregación plaquetaria y la regulación de la función renal, pero también tienen funciones patológicas como su implicación en la inflamación, la fiebre y el dolor⁴. El ácido acetilsalicílico (AAS) conocido popularmente como aspirina, ejerce sus acciones analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa

(COX) y por lo tanto la prevención de la formación y liberación de prostaglandinas⁵, haciendo más susceptible a la mucosa gástrica de sufrir algún daño. El mecanismo por el cual suceden estos procesos se comenta más adelante.

Mecanismos de defensa de la mucosa gástrica

Desde un punto de vista conceptual y didáctico los mecanismos de defensa se pueden visualizar como una barrera de tres niveles, compuesta por elementos preepiteliales, epiteliales y subepiteliales (fig. 1). En cada uno de estos niveles existen importantes mecanismos encaminados a mantener la homeostasis de la mucosa^{3,6}.

Elementos preepiteliales

Este nivel comprende una capa de moco y bicarbonato que actúa como una barrera fisicoquímica contra múltiples moléculas. La totalidad de la superficie de la mucosa gástrica existente entre las glándulas posee una capa continua de células mucosas superficiales, encargadas de secretar un moco viscoso para cubrir las células epiteliales. El grosor de esta capa es casi siempre mayor de 1 mm³.

Los componentes principales son mucinas (glicoproteínas), bicarbonato (HCO₃⁻), lípidos y agua (95%). En el estómago se han identificado principalmente dos tipos distintos de mucinas: MUC5AC secretadas por las células

* Autor para correspondencia. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Av. Paseo Tollocan esq. Jesús Carranza s/n, Moderna De La Cruz, C.P. 50180, Toluca, México.
Correo electrónico: luisdiazcasasola@outlook.com

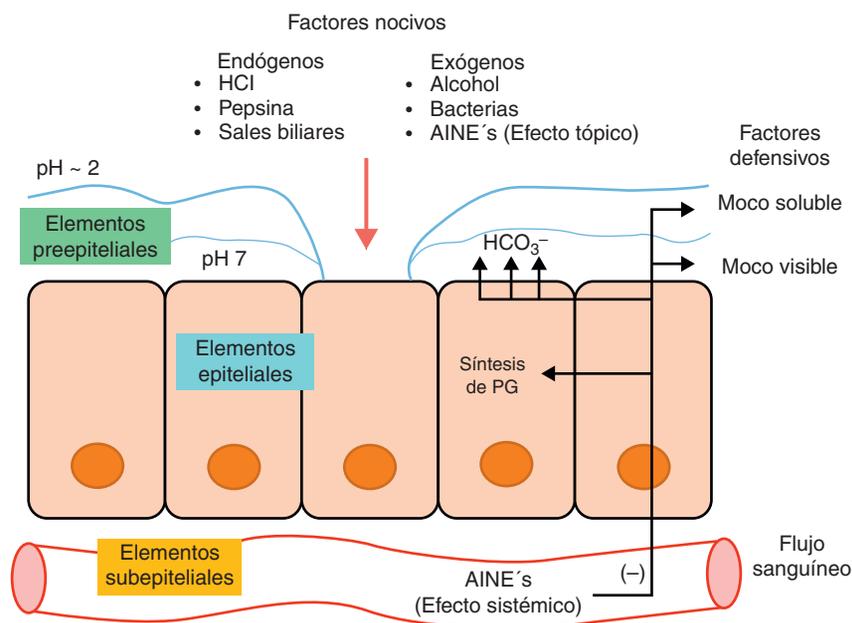


Figura 1 Mecanismos defensivos y factores agresivos de la mucosa gástrica.

mucosas superficiales y MUC6 secretadas por las células mucosas del cuello. Otros tipos reconocidos son las MUC1, MUC4, MUC16 cuya función parece estar ligada a señalización de transducción y fenómenos de adhesión¹.

El moco gástrico está dispuesto en dos capas: La capa interna también denominada moco visible, forma un recubrimiento gelatinoso con una alta concentración de bicarbonato para mantener un pH neutral (7.0), protegiendo a la mucosa del ácido corrosivo, retardando la difusión retrógrada de iones hidrógeno (H⁺) y manteniendo el HCO₃⁻ secretado por el epitelio. Las moléculas de mucina contenidas en esta capa se entrelazan por puentes disulfuro confiriéndole una consistencia altamente viscosa y con la capacidad de expansión al hidratarse.

La capa externa o moco soluble es menos viscosa debido a la falta de enlaces disulfuro entre las moléculas de mucina que contiene. Esta capa se encarga de la liberación constante de óxido nítrico (NO) y de la unión con agentes nocivos, se mezcla con los alimentos y se desprende. El estímulo para el engrosamiento de ambas capas es distinto, sin embargo, ambas responden al estímulo de la PGE2, las razones aún no han sido claramente establecidas.

La estabilidad de la mucosa se incrementa por la presencia de péptidos pequeños conocidos como factores trefoil^{1,7}.

Factores trefoil

Los factores trefoil son péptidos pequeños y compactos que participan en la reparación de las superficies mucosas mediante los procesos de restitución y regeneración epitelial⁸.

Estructuralmente están formados por uno o dos dominios en trébol, cada dominio en trébol consta de 42-43 residuos de aminoácidos con seis residuos de cisteína formando tres enlaces disulfuro y así creando una estructura característica de tres hojas.

En humanos se han identificado tres tipos: TFF-1, TFF-2 y TFF-3, siendo el estómago el único órgano en el que se expresan los tres tipos^{7,8}. Las células productoras de mucina y las células caliciformes son los principales sitios de síntesis.

En comparación con otros tejidos, el colon y el estómago muestran los más altos niveles de expresión del ARNm de TFF-1. TFF-2 se restringe únicamente a la mucosa del estómago y a las glándulas de Brunner y TFF-3 muestra una distribución más general en las superficies mucosas.

La producción de los tres péptidos trefoil está regulada primordialmente en los sitios de daño gastrointestinal, sus genes presentan un patrón distinto de expresión después de la lesión, TFF-2 se consideran de respuesta temprana y TFF-3 de respuesta tardía.

Cuando se produce una lesión en la mucosa, uno de los primeros procesos de reparación es la migración de las células supervivientes desde el borde de la región dañada sobre el área denudada para volver a establecer la continuidad del epitelio².

Elementos epiteliales

Las células epiteliales brindan protección mediante diversos factores. Entre estos se encuentran transportadores iónicos que mantienen el pH intracelular, la producción de moco, HCO₃⁻, péptidos trefoil y proteínas de choque térmico. Estas últimas impiden la desnaturalización de proteínas, protegiendo a las células de ciertos factores como el aumento de temperatura, agentes citotóxicos o estrés oxidativo³.

La exposición de la mucosa a diversos agentes agresores puede causar un desequilibrio entre la pérdida y la renovación celular. Cuando se presenta el daño, en la restitución celular intervienen factores como el factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), el factor transformador del crecimiento (TGF, *transforming growth factor*)

α y β , el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF, *fibroblast growth factor*) y los factores trefoil^{1,3}.

El receptor de EGF (EGFR) es una proteína transmembrana al que también se unen otros ligandos como el TGF, la anfirregulina (AR) y la betacelulina (BTC). En muchos estudios el efecto que tiene el EGF sobre la mucosa no dañada es insignificante, esto se atribuye a que el EGFR en las células epiteliales está restringido a la superficie basolateral, por lo que únicamente existe interacción ligando-receptor cuando hay un daño².

Por otra parte al mismo tiempo que ocurre la renovación epitelial tiene lugar la angiogénesis cuyos principales reguladores son el FGF, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y las prostaglandinas³.

Elementos subepiteliales

La microvasculatura subepitelial tiene el efecto protector más importante de la mucosa gástrica. Tiene a cargo mantener el flujo sanguíneo ininterrumpido hacia las células epiteliales, sirviendo como medio de transporte de nutrientes y productos de desecho, además de ser una fuente productora de prostaglandinas importante¹. Estas sustancias funcionan como las encargadas de estimular los mecanismos protectores.

Prostaglandinas

Son sustancias de carácter lipídico estructuralmente formadas por un anillo ciclopentano y dos cadenas alifáticas. Junto con los tromboxanos (TX) y las prostaciclina (PGI) conforman la familia de los prostanoides, cuyos precursores inmediatos son ácidos grasos poliinsaturados (C₂₀) denominados icosanoides, el más importante es el ácido araquidónico mismo que podemos obtenerlo de la dieta a través del ácido linoleico^{9,10}.

Se les considera hormonas de acción local porque actúan cerca de sus sitios de síntesis, tienen una vida media corta y no se almacenan. Tras su liberación rápidamente son captadas por las células en donde son inactivadas. Los pulmones son un lugar importante para su catabolismo.

Las tres clases principales de prostaglandinas son las series A, E y F. Actualmente se sabe que las PGE₂ son un elemento clave en la defensa de la mucosa gástrica y que funcionan como ligando de subtipos específicos de receptores EP¹¹. Es de considerar que la función de una prostaglandina puede variar en los distintos tejidos.

La activación de los receptores EP1 provoca un aumento de flujo sanguíneo en la mucosa, disminución de la motilidad gástrica y aumento en la secreción de bicarbonato. Por su parte la activación de los receptores EP3 provoca una disminución de AMPc y por tanto una inhibición de la secreción de ácido gástrico. La estimulación de la secreción de moco ocurre a través del receptor EP4^{12,13}.

Biosíntesis

El proceso de síntesis de las prostaglandinas se puede resumir en tres fases (fig. 2). En la primera fase ocurre la liberación del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos

de membrana por acción de una fosfolipasa (PLA o PLC) como consecuencia de estímulos específicos de los tejidos, pueden ser hormonales (bradiquinina o adrenalina) o por proteasas (trombina)¹¹.

En la segunda fase, la ciclooxigenasa (COX) también llamada prostaglandina H sintasa (PGH sintasa) ejerce acción en el ácido araquidónico para formar PGH₂. COX posee dos formas distintas (COX-1 y COX-2), mismas que son blancos importantes para la acción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)¹⁰. En la última fase la PGH₂ se convierte en otras prostaglandinas y tromboxano A₂ por diversas enzimas específicas¹¹.

Efectos del ácido acetilsalicílico en la mucosa gástrica

El ácido acetilsalicílico fue sintetizado en el año 1897 por el químico alemán Felix Hoffman y comercializado bajo el nombre de "aspirina" dos años más tarde. A partir de entonces se ha convertido en uno de los fármacos más utilizados debido a sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, sin embargo, paso mucho tiempo sin saber la forma en que actuaba este fármaco. No fue sino hasta el año de 1971 cuando el científico británico John Vane pudo elucidar el mecanismo de dichos efectos^{4,5}.

Las acciones farmacológicas de la aspirina y otros AINEs se deben a la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa por acetilación de un residuo de serina específico⁹, alterando de esta manera la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina (fig. 2). Cuando la acetilación del residuo de serina ocurre en la COX de las plaquetas, provoca pérdida de la capacidad de agregación, razón por la cual la administración de AAS es muy útil en la prevención de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares⁵.

Los efectos benéficos del AAS ocurren mediante la inhibición de COX-2 responsable de inducir la inflamación, la hipertermia y el dolor. COX-2 es una enzima de carácter inducible debido a que su expresión aumenta en respuesta a ciertos estímulos (por ejemplo el PAF, *platelet-activating factor*, el LPS bacteriano o la interleucina-1). Por el contrario la inhibición de COX-1, una enzima que se encuentra de manera constitutiva en la mucosa del estómago, riñones, plaquetas y endotelio vascular, evita la síntesis de prostaglandinas fisiológicamente importantes para la protección de daños en estos tejidos^{3,9,11}.

Los mecanismos de lesión del AAS y otros AINEs se producen por vía tópica y sistémica (fig. 1). Estos se caracterizan por tener una constante de disociación baja (ácidos débiles), en su estado no ionizado son lipofílicos favoreciendo su capacidad de difusión a través de las membranas para alcanzar el citoplasma de las células mucosas. El pH intracelular de estas células (alrededor de 7) permite su ionización para pasar a ser hidrosolubles y quedar atrapados en este medio. Este atrapamiento celular lesiona la célula, originando un aumento de la permeabilidad celular, paso de hidrogeniones y flujo iónico, con el consecuente edema celular y citolisis. Además, los AINEs alteran la barrera mucosa afectando a otros mecanismos como la secreción de moco y bicarbonato, permitiendo el paso de ácido y pepsina para lesionar la superficie epitelial⁶.

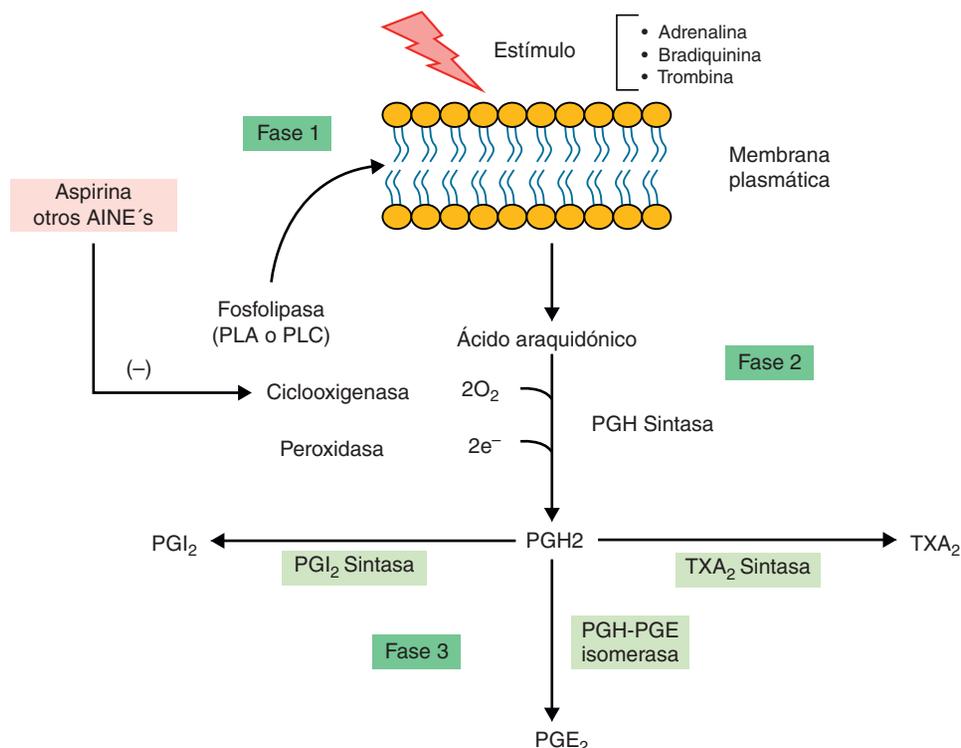


Figura 2 Proceso biosintético de prostanoideos a partir de icosanoides.

El daño gástrico se incrementa por la adhesión de neutrófilos al endotelio de la microcirculación debido a una deficiencia en la producción de prostaciclina. Las consecuencias a dicho proceso pueden comenzar con una disminución de flujo sanguíneo que puede agravarse hasta producir isquemia tisular por obstrucción total de la luz de un vaso¹².

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Rodríguez D, Alfaro A. Actualización de la Fisiología Gástrica. *Med leg Costa Rica*. 2010;27(2):59–68.
- Wong WM, Playford RJ, Wright NA. Peptide gene expression in gastrointestinal mucosal ulceration: ordered sequence or redundancy? *Gut*. 2000;46(2):286–92.
- En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al, editors. *Harrison principios de medicina interna*, 2, 18.ª ed. México: McGraw-Hill; 2012.
- Botting RM. Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57 Suppl 5: 113–24.
- Botting RM. Vane's discovery of the mechanism of action of aspirin changed our understanding of its clinical pharmacology. *Pharmacol Rep*. 2010;62(3):518–25.
- Carretero M. Citoprotección gástrica. *OFFARM*. 2001;julio-agosto:122-5 [consultado 12 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.dfarmacia.com/farma/ctl.servlet?f=37&id=13018314>
- Cienfuegos A. Secreción gástrica e inhibidores de bomba de protones. *Rev Col Gastroenterol*. 2010;25(1):94–8.
- Madsen J, Nielsen O, Tornøe I, et al. Tissue localization of human trefoil factors 1, 2, and 3. *J Histochem Cytochem*. 2007;55(5):505–13.
- Devlin TM. *Textbook of Biochemistry with clinical correlations*. 5ª ed New York: Wiley-Liss; 2002.
- Murray R, Bender D, Botham KM, et al. *Harper. Bioquímica Ilustrada*. 29ª ed. México: Mc Graw Hill Interamericana; 2013.
- Mathews CK, Van Holde KE, Ahern KG. *Bioquímica*. 3ª ed Madrid: Pearson Educación; 2002.
- Fornai M, Antonioli L, Colucci R, et al. Pathophysiology of gastric ulcer development and healing: molecular mechanisms and novel therapeutic options, peptic ulcer disease. En: Chai, J., editor. *InTech*. 2011. [consultado 12 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/peptic-ulcer-disease/pathophysiology-of-gastriculcer-development-andhealing-molecular-mechanisms-andnovel-therapeutic>
- Hull MA, Ko SC, Hawcroft G. Prostaglandin EP receptors: targets for treatment and prevention of colorectal cancer? *Mol Cancer Ther*. 2004;3(8):1031–9.



EFEMÉRIDES

Algunos recuerdos del futuro

Some memories of the future

... No se espanten no es un discurso político-oficial, es solo un intento de rescatar algunas piezas de un rompecabezas del pasado, de lo que el viento no se llevó; -es así como un clásico, ya saben- que lo que tiene más de 60 años, es un clásico... si me preguntan mi edad digo que soy un clásico, por no decir de 60 y meses, es decir, ya sujeto y objeto de cronistas.

Asistimos a una celebración y remembranza médica de tatuados por esculapio, en este taller de la Facultad de Medicina de nuestra Universidad.

No hay duda ya nos alcanzó el futuro, el adulto mayor estaba en el horizonte lejano, caminábamos hacia esa meta, sin embargo no queríamos llegar pronto; pero más vale llegar que no llegar, y aquí estamos. Apenas después de 40 años, pero más vale tarde que nunca, solo 4 décadas, es decir: 14,600 días que han transcurrido desde nuestra partida de estos salones, se nos fue el tiempo como agua entre las manos.

Aquí al escuchar nuestros nombres repetíamos: ¡presente!... y que bueno... que estemos aun presentes. Debemos contemplar nuestra pasada historia médica estudiantil, desde este punto que para entonces era futuro, y no solo nos alcanzó, sino rebaso. Y ahora preguntamos: ¿qué falta? ¡no sabemos por lo pronto!... saludarnos, platicar, alburear, buearnos (que estaba de moda desde entonces). Hoy la orden del día será: ya rezamos, ahora bromear, después comer y brindar.

Aprendimos con el tiempo, que un antídoto para llegar con bien al futuro era: "la educación", nos formamos profesionalmente con las ordenanzas universitarias y cada quien desde su trinchera, hace lo que puede y sabe. Decía Mark Twain que: "... *un hombre con una idea nueva es un loco, hasta que la idea triunfa*"... -y la nuestra triunfo- egresamos 107 médicos, aunque mucha gente en nuestro entorno, nos tiraban de locos y finalmente fuimos más cuerdos que locos o viceversa.

Esta generación palabras más, palabras menos; ayer pertenecía a un futuro que hoy es presente y mañana, ya será

muy pasado. Hemos tenido algunas bajas de quienes se nos adelantaron o nos han dejado físicamente ya cerca de 10 colegas para quienes les pido unos aplausos, más adelante, no solo por su recuerdo, sino para llenar momentáneamente ese vacío que nos dejaron, con más aplausos, que un silencio. Y como una mano sola no aplaude, que sean las dos de cada uno y así los recordemos con esa alegría de ayer.

Permítanme antes, mencionar sus nombres: Juanita Gonzalez Gomeztagle, Radames Muñoz Murillo, Stolkin García Benítez, Alejandro Williams de Souza, Jaime Mejía Magdaleno, José Luis Gonzalez, Gerardo Zenil Moran, Gustavo Rosales Estrada, Juan Mazy Bedolla y Benigno Guadarrama Pérez. Quienes se fueron pero están presentes en nuestras mentes.

Las historias en nuestra época empezaban diciendo: ¡erese que se era!...y si eran sé 107 galenos, mucho tiempo antes de la internet, era una generación de más book que face, porque ahora todos son facebook y claro todos tenemos nuestra historia; la nuestra escrita apenas el siglo pasado, claro después del pleistoceno, entre el 1970 al 74 d.c.; eran los tiempos del "Tigre Arrizabalaga", nosotros sus tímidos y sacrificados cachorros experimentales. Fuimos los flamantes alumnos experimentales del Instituto de Ciencias de la Salud y después de la Facultad de Medicina; presuntuosos de estar entre las mejores facultades de medicina del país y de Centroamérica... bueno hasta gringos teníamos de contemporáneos, fue una época dorada, nuestros sueños los vivimos ampliamente, solo nos faltó el ego argentino; ya que Uds. saben que la mejor definición del ego es: "el argentino que todos llevamos dentro", ahora hasta tenemos tema para un tango "que 40 años no es nada", podemos hacer uno que salga de esta reunión de nostalgia, tristeza, perdidas y alegría mezclados.

Regresando al grano, nuestros sueños de ser médicos, lo vivimos y forjamos en estas paredes, aquí se hizo la alquimia, en esta facultad se llevó a cabo nuestra reforma educativa -la única revolución válida...y... sí devoramos libros, artículos, revistas, clases, exámenes, desvelos,

corajes, bueno hasta a veces nos copiábamos, pero eran copias originales, ahora es chatear, pasamos oleadas de estrés, de fríos, de hambres, las odiseas de traslados a los diferentes hospitales para las clases clínicas, y todo el tiempo con la misma bata que ya parecía de mecánico, con tanta mancha, ahí traíamos escrito un diario. Pero ¿qué estudiante demócrata? no tuvo privaciones, es decir una innumerable lista de incertidumbres y retos que vencimos y gracias al esfuerzo sumado de padres, parientes tutores, maestros entre ellos nos distinguen con su presencia, su ejemplo, consejo, lección y leal compañía: los queridos maestros: la Dra. Esthela Ortiz Romo, el maestro Dr. Alberto Hardy Pérez y nos acompaña representándolos, al gremio médico y a su directora la Dra. Patricia Bustamante Montes, el Dr. Miguel Angel Karam. Y no podían faltar desde luego estos flamantes alumnos. Estamos aquí donde se gestó nuestra historia, nuestra epopeya, estos embriones fueron desarrollándose, en estas incubadoras y salones, aquí en esta escuela, la concepción y crecimiento. En este particular salón, el último útero que nos expulsó como en un parto, para algunos eutócico, para otros distócico, sí...hubo quienes necesitaron fórceps, y hasta los que ameritaron cesáreas, pero llego el día en que se nos arrojó al mundo real, afuera de la escuela: así paso el internado – el servicio social y otros vicios sociales que nos distanciaron en tiempo y espacio. Y como a toda capillita le llega su fiestecita, -aquella que tuvimos después de fondos logrados cuando trajimos a Roberto Carlos-, ese dinero termino en la cena baile que fue la inauguración del Salón Rojo del Club Toluca. Y quien no lo recuerda... ¿es porque se puso hasta tras!

Llego el momento, después de la elección de los diversos caminos, entonces pensábamos que el tiempo era largo, e inoculados por el virus del conocimiento medico adquirido, emprendimos la marcha guiados no por la estrella de Belén pero si por San Galeno y San Hipócrates, para seguir como fieles peregrinos a los pacientes y los nuevos maestros, ya fueran genéricos o similares, de entonces...y así corrieron los años.

Mi padre decía que: *“había enfermedades que solo con el tiempo se curan”*; sí, algunos teníamos signos y síntomas, como: arrogancia, alergias, defectos visuales, visión borrosa, mareos frecuentes y por algunos cargos o encargos, a veces sorderas selectivas, incompatibilidades, creo que han ido a menos con el tiempo, el cual ya nos habrá curado o al menos mejorado, creo que hoy es nueva, una nueva ocasión irrepetible, es una buena oportunidad de convivir, conbeber y departir el pan y el vino, antes de la despedida para unos u otros, ya que todos tenemos fecha de caducidad, y no la sabemos; sí... podemos decir que nos consta por nuestra practica médica que *“la vida es una enfermedad mortal y de transmisión sexual”*.

Acordémonos hoy de esa etapa que nos tocó vivir y para constancia está el anuario, donde el tiempo se detuvo. Donde no importaba condición económica, marca de ropa, automóvil, posición social, era una escuela pública, sin distinciones ni discriminaciones y además, sí...era de las mejores del país, fue aquí donde nos encontramos, compartimos, esta estación común durante 4 años = 1,460 días para mayor precisión; fuimos como viajeros de un mismo tren o crucero educativo en el mar infinito de la medicina, llegamos aquí de lugares diferentes, en trenes o barcos distintos y compartimos esta estación por 4 largos años, y antes de

embarcarnos nuevamente en trenes diferentes para rumbos individuales, nos dimos cuenta de que somos almas antiguas, que disfrutamos ese entonces. Fueron tantas cosas, imposible de enumerar, desde compartir en la cafetería, un refresco, un café, una torta, un trago, una charla, un rato de fraternidad -por todo ello-, los invito a que compartamos de nuevo, esta breve estación temporal durante unas horas, antes de volver a nuestros trenes. Una personal invitación -ya que es esta una época de comunicación- escribamos algo, por la vía que ustedes quieran compartamos una anécdota, un pensamiento, una historia pasada lo que quieran, de preferencia por escrito para que no quede en esas charlas fugaces de pasillo y la recopilen los organizadores así hacerla extensiva como una memoria de rescate de lo que quieran pero escribir algo pasado, y sí, que quede huella -como una palabra clave- como un fósil que permite conectar neuronas de archivos guardados del pasado y que como palabras clave, nos permita acordarnos de algo común, aunque sea corriente, pero recuerden que este viaje solo es de ida sin retorno y no se valen aclaraciones ya salida la mercancía.

Quiero señalar lo grato que es reunirnos otra vez en este espacio de nostalgia -y que sin duda encierra muchos ecos y sombras del ayer, y yo sé, que es mucho pedir que, si no los oyen ni los ven será porque, me apena decirles, pero ya la hipoacusia y la invidencia, nos impide percibirlos. Quiero decirles sin temor a equivocarme, que así como las ven ¡estas paredes!, hacen ruidos extraños crujen, cuchichean, hablan en voz baja, repiten ecos de clases y diálogos de maestros y alumnos muy pasados, que la habitaron, dicen que la humanizaron, que le dieron calor de hogar. Y hoy día, la población de alumnos actuales, cuenta leyendas de algunos fantasmas invisibles y algunos materializados, que dicen han visto en estos salones y en sus fríos pasillos, a más de uno, algunos muertos en vida, otros bien vivos, pero que cada vez más, que los muertos, y dicen que vuelven periódicamente, que ¡aquí desfilan! y que como con la llorona, se escuchan, sus gritos desgarradores ¡ay mis viejos compañeros que se fueron y me olvidaron, que ingratos! ¡ay mis hijos!, la verdad es que algunos sí se fueron para siempre, pero queda una buena muestra médica, aquí presente de sobrevivientes del 70-74, eso sin duda es terapéutico, poder vernos no es espejismo, si somos aun de carne y hueso, eso nos alivia y retroalimenta. Gracias por venir, y escucharme como portavoz de ustedes, y si no les gusta lo que digo, por favor -el reclamo a los organizadores- yo solo acate ordenes, me echaron al ruedo. Y aun cuando somos más los vivos, por favor no empujen, ni hagan olas, no me vaya yo a caer del pódium. Ya que veo aquí a varios traumatólogos con un bisturí en la mano, el cual cambio por el antiguo lápiz; le escuche decir a uno ¡si se cae este, fractura de cadera igual a: “4 ces”: caída, cama, cajón, pero antes cirugía. No te me quedas viendo mucho no sea que me vayas a hipnotizar.

Bueno lo importante es que estamos no como una ofrenda del día de los muertos sino que voluntariamente nos hemos anticipado y ofrendamos hoy la amistad, con esos recuerdos materializados en alegría fraternal.

Les agradezco a los organizadores su acertada convocatoria y la oportunidad de permitirme dar este mensaje, la paciencia a los oyentes que no se durmieron, -ya que aquí también, era cámara de exterminio somnífero-.

Una aclaración por si no vieron -afuera hay una lápida, no es lapida perdón, un placa metálica que bajo la idea de Gerardo Huitrón, en su periodo de director y con la colaboración de varios compañeros, quedo como constancia de lo que podemos hacer por la escuela que nos formó, pero cuidado parece que dice; aquí yacen no los huesos sino los bonos para mejorar esta aula que nos dio albergue para que otros nuevos alumnos lo aprovechen.

Hoy es un día de convivir y revivir, este reencuentro nos encuentra con el presente y parece que el respeto al pasado, solo se adquiere cuando uno empieza a ser pasado, antes no me respetaban ahora sí. Bueno, aclarar que después de egresar de la facultad, se desbordaron los días y de manera torrencial, el tsunami del tiempo, nos ha llevado por diferentes rumbos, ya los años se nos sumaron como mochila a costas. .y vaya que ya cuesta cargarla, así vivimos, los tiempos de cambio y el cambio de los tiempos que nos ha transformado a todos.

Siglo nuevo vida nueva. Nuestra cosecha no es de flores, es de seres y haceres, que nos ha llevado a la tranquilidad y placer de ser llamados médicos.

Gracias a todos ustedes por venir y hacer posible esto. .recuerden:

- Para escuchar un corazón no basta solo un estetoscopio, ¡por favor escuchémonos también sin el!

Termino diciendo:

¡MÁS VALE UN BUEN COMPAÑERO QUE UN MAL PARIENTE!
GRACIAS DE CORAZON- AMV

A. Muñoz Valencia
*Médico especialista en Cardiología, Torre I, Centro Médico
Toluca, Toluca, Estado de México, México*
Correo electrónico: amunozcardio@yahoo.com.mx

Instrucciones para los colaboradores

La *Revista de Medicina e Investigación* es el órgano oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México. Sus espacios están disponibles a los miembros de la Facultad así como a todo miembro de la comunidad médica que manifieste interés por utilizar este espacio para publicar sus trabajos, cumpliendo con las políticas editoriales que a continuación se mencionan.

El objetivo principal de la *Revista de Medicina e Investigación de UAEMex* es publicar trabajos originales del amplio campo en la investigación médica, así como proporcionar información actualizada y relevante de la carrera de Medicina y áreas afines.

La *Revista de Medicina e Investigación de UAEMex* acepta para publicación artículos originales, artículos de revisión, cartas científicas, guías clínicas, consensos, comentarios editoriales, cartas a los Editores, artículos de historia y arte de la medicina. La *Revista de Medicina e Investigación de UAEMex* se publica en 2 números al año, de manera semestral, con carácter académico que incluye resultados de investigaciones con contenidos del área de la salud.

El Comité Editorial evalúa los trabajos recibidos mediante dictamen tipo doble ciego, es decir omitiendo el nombre del autor o autores y conservándose tanto su anonimato como el del dictaminador. Todos los artículos enviados que se inscriban dentro del perfil temático de la revista serán considerados, sin que ello implique obligatoriedad de su publicación ni devolución del material enviado. Únicamente se recibirán documentos apegados a las instrucciones para autores. La dirección de la revista se reserva el derecho de realizar los cambios editoriales necesarios. Las aportaciones originales que son aceptadas por el Comité Editorial serán publicadas y pasarán a ser propiedad de la revista. Por lo tanto, queda prohibida su reproducción total o parcial, sin la autorización escrita de los Editores. Los trabajos deberán enviarse a: revista_fm@uaemex.mx

Preparación y envío de manuscritos

1. Los manuscritos deberán enviarse a través del correo electrónico a: revista_fm@uaemex.mx
2. Todo el trabajo (incluyendo página frontal, resúmenes y títulos de figuras) deberá estar escrito a 1.5 espacio, tipo de letra *arial*, en formato tamaño carta (28 x 21.5 cm) y con márgenes de 2.5 cm.

1. Página frontal

Deberá contener:

- **Título del trabajo:** se recomienda que sea breve y descriptivo.
- **Autores:** serán mencionados con un nombre de pila más un apellido, poner guión si se pone el segundo apellido.
- **Filiaciones:** serán referidas con letras ^(a, b, c) como superíndices. Ejemplo: Camilo Fuentes^a, Pedro Rojas^b y Carlos Hernández^c

Las filiaciones se deberán poner en el orden siguiente: Unidad, Servicio, Departamento o División / Hospital / Facultad y Universidad / Ciudad, Provincia, País. No se pondrán cargos en las filiaciones de los autores.

- **Correspondencia:** Se pondrá asterisco en el autor para correspondencia. La correspondencia llevará dirección postal y correo electrónico.

2. Resúmenes estructurados (Artículos Originales)

Para los Artículos Originales se consignarán obligadamente un resumen en Español y uno en Inglés, estructurados de la siguiente manera:

Español	Inglés
Introducción	<i>Introduction</i>
Objetivo	<i>Objective</i>
Métodos y materiales	<i>Methods and materials</i>
Resultados	<i>Results</i>
Conclusiones	<i>Conclusion</i>
Palabras clave	<i>Keywords</i>

Para las Cartas científicas (casos clínicos) y Artículos de Revisión el resumen debe estar escrito en Español e Inglés estructurado como sigue:

Español	Inglés
Introducción	<i>Introduction</i>
Resumen	<i>Abstract</i>
Palabras clave	<i>Keywords</i>

Deberán ser escritos en forma concreta, el cual presente una síntesis adecuada del trabajo.

- No usar citas bibliográficas.
- Serán concisos (máximo 250 palabras).
- Al final de los resúmenes en español y en inglés se anotarán de 3 a 6 palabras clave.
- Los decimales se escribirán con punto (.).
- Los unidades de miles se escribirán con coma (,).

3. Formato del contenido del manuscrito

3.1 Artículo Original: máximo 30 hojas.

Constará de los siguientes apartados:

1. Introducción
2. Métodos y materiales
3. Resultados
4. Discusión
5. Conclusiones
6. Referencias
7. Títulos de tablas
8. Tablas
9. Títulos de figuras
10. Figuras

Las abreviaturas serán explicadas la primera vez que se empleen y se utilizarán a lo largo de todo el manuscrito.

3.2 Cartas científicas (casos clínicos): máximo 8 hojas.

1. Introducción
2. Presentación del caso
3. Discusión
4. Referencias
5. Títulos de tablas
6. Tablas
7. Títulos de figuras
8. Figuras

3.3 Artículos de revisión; Artículos de práctica clínico-quirúrgica: máximo 10 hojas; Artículos especiales.

Podrán llevar los apartados que el autor disponga.

4. Financiamiento, Conflicto de Intereses y Agradecimientos

Cada artículo deberá tener SIEMPRE una sección de aclaraciones al final del texto, utilizando el siguiente orden:

Financiamiento (obligatorio): si no hay se pondrá "No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo".

Conflicto de intereses (obligatorio): si no lo hay, se pondrá la siguiente frase: El/Los autor(es) declara(n) no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos (opcional).

5. Referencias

Se ordenarán y enumerarán por orden de aparición en el texto, con la acotación respectiva en superíndice, deben ir antes de los signos de puntuación si es el caso.

Las referencias se presentarán en formato Vancouver con límite para: Artículos Originales entre 25 y 30; en Artículos de revisión entre 25 y 35; en Artículos de práctica clínica quirúrgica entre 20 y 25; en Cartas científicas entre 20 y 15 citas bibliográficas.

<http://redalyc.uaemex.mx/pdf/690/69010101.pdf>

<http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

<http://www.icmje.org/>

5.1 Artículos:

a) Apellidos e iniciales de los tres primeros autores, si son más agregar la leyenda *et al.* (punto), b) Título del artículo (punto), c) Nombre de la revista abreviado (punto), d) Año (punto y coma), e) Volumen, f) Número, entre paréntesis (dos puntos), g) Primera y última página (separadas por un guión).

Los nombres de las revistas deberán abreviarse como se indica en el Index Medicus.

Ejemplo:

Noguera A, Malo O, Saulea J, et al. Inflamación sistémica durante las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2002;3:172-176.

5.2 Libros:

a) Apellidos e iniciales de todos los autores. b) Título y subtítulo. c) Edición (si no es la primera), d) Ciudad (dos puntos), e) Casa editorial (punto y coma), f) Año (punto).

Ejemplo:

Mvoelkel NF, MacNee W. Chronic obstructive lung diseases. Hamilton: BC Decker Inc; 2002.

5.3 Capítulo de libro:

a) Apellidos e iniciales de todos los autores del capítulo. b) Título del capítulo. c) Editores, autores o recopiladores del libro, d) Título del libro. e) Edición (si no es la primera). f) Ciudad. g) Casa editorial. h) Año. i) Páginas.

Ejemplo:

Weibel ER. The structural basis of lung function. In: West JB, (editor). Respiratory physiology: people and ideas. New York: Oxford University Press; 1996. p. 3-46.

5.4 Citas de Internet

Deberá ponerse la fecha de acceso seguido de la dirección URL.

Ejemplo:

Consultado el 15 de diciembre de 2012. <http://www.apa.org/monitor/octoo/workplace.html>

6. Tablas y figuras

- Se identificarán en forma progresiva con números arábigos de acuerdo al orden de aparición en el texto.

- Los títulos deberán ir en su parte superior (encabezado), indicando el número de la figura correspondiente (con arábigos) y señalando al final, por orden alfabético, las abreviaturas empleadas, con su definición correspondiente.

- Las figuras se deben entregar en formato TIFF, JPG, GIF, PNG, en alta resolución (300 dpi o más). No se aceptan archivos en PDF.

- Entre figuras y tablas no debe exceder de 8.

Motivos de rechazo

El incumplimiento de estas normas podrá ocasionar el rechazo del trabajo en cualquier momento del proceso editorial.

Revista de Medicina e Investigación

Nº Folio*:

LISTA DE COTEJO Y CONSENTIMIENTO DE AUTORÍA

Título del trabajo:

Por favor, verifique que su trabajo cumple con las Instrucciones para los Colaboradores de la “Revista de Medicina e Investigación” llenando el siguiente cuestionario.

	Verificado por el Autor	Verificado por RMI*
- Carta de Consentimiento de todos los autores	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Página frontal completa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Resumen en inglés y en español (con títulos y palabras clave)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Texto con sus respectivos apartados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Referencias de acuerdo al formato de RMI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Pies de figuras en página independiente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Figuras en los dos formatos digitales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Todo el manuscrito a doble espacio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Páginas numeradas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comentarios al Editor:		

*No llenar, espacio reservado para uso interno de la Revista de Medicina e Investigación

Los abajo firmantes manifiestan que este artículo es original, que no ha sido enviado a publicación en otra revista y que están de acuerdo con el orden de autoría.

Nombre	Firma
Primer Autor	
Coautor	
Coautor	
Coautor	

Para más autores agregar otra hoja