Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

volumen 52 número 3 mayo-junio 2014

ISSN 0443-5117

Aportaciones originales

Metformina en la quimioterapia contra la leucemia linfoblástica aguda
Christian Omar Ramos-Peñafiel *et al.*

Temas de actualidad

Papel de los microARN en el diagnóstico y desarrollo de enfermedades
María Guadalupe Rico-Rosillo *et al.*

Práctica clínico-quirúrgica

Educación y expectativa de vida en pacientes con enfermedades crónicas
Liliana del Sagrario Villarreal-Hernández *et al.*

Reportes breves

Embarazo y leucemia mieloide crónica tratada con imatinib
Enrique Báez-de la Fuente *et al.*

Historia y Filosofía de la Medicina

Escrito guadalupano topográfico-médico de Juan de Melgarejo
María Luisa Rodríguez-Sala

Incluida en:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov http://www.imbiomed.com

http://revistamedica.imss.gob.mx

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social
vol. 52 núm. 3 mayo-junio 2014

DIRECTOR GENERAL
José Antonio González Anaya

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS
Javier Dávila Torres

JEFE DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
Germán Enrique Fajardo Dolci

COORDINADOR DE EDUCACIÓN EN SALUD
Salvador Casares Queralt

JEFA DE LA DIVISIÓN DE INNOVACIÓN EDUCATIVA
Norma Magdalena Palacios Jiménez

EDITORES EMÉRITOS
Francisco Olvera Esnaurrizar
Juan Manuel Sauceda García

JEFE DE EDITORES
Manuel Ramiro H.

EDITOR
Francisco Espinosa Larrañaga

EDITORES ASOCIADOS
Arturo Fajardo Gutiérrez
María Gabriela Liceaga Craviotto
Laura del Pilar Torres Arreola
Olga Lidia Vera Lastra

CONSEJEROS EMÉRITOS
Silvestre Frenk Freund
Jesús Kumate Rodríguez
Alberto Lifshitz

CONSEJO EDITORIAL
Héctor G. Aguirre Gas
Petróleos Mexicanos
César Athié Gutiérrez
Secretaría de Salud
Víctor Hugo Borja Aburto
Instituto Mexicano del Seguro Social
José Halabe Cherem
Academia Nacional de Medicina
Carlos Lavalle Montalvo
Universidad Nacional Autónoma de México
Abraham Majluf Cruz
Instituto Mexicano del Seguro Social
Marco Antonio Martínez Ríos
Instituto Nacional de Cardiología
Guillermo J. Ruiz Argüelles
Academia Nacional de Medicina
Arturo Zárate Treviño
Instituto Mexicano del Seguro Social

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL
Australia
Paul Z. Zimmet
Colombia
Hugo Castaño A.
EE.UU.
Fernando Arias,
Jaime Davison,
Horacio Jinich Brook,
Erlo Roth
Horacio Toledo Pereyra
Finlandia
Jaakko Tuomilehto
Inglaterra
Graham R. V. Hughes
Marruecos
Carlos Campillo Artero
Uruguay
Blanca Stéffano de Perdomo

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL
Octavio Amancio Chassin
Secretaría de Salud
Roberto Arenas Guzmán
Secretaría de Salud
Lilia Patricia Bustamante Montes
Universidad Autónoma del Estado de México
Alfonso Martín Cueto Manzano
Instituto Mexicano del Seguro Social
Adolfo Chávez Negrete
Instituto Mexicano del Seguro Social
Juan Carlos de la Fuente Zuno
Instituto Mexicano del Seguro Social
María del Carmen García Peña
Instituto Mexicano del Seguro Social
Gerardo Guinto Balanzar
Instituto Mexicano del Seguro Social
Oscar Arturo Martínez Rodríguez
Instituto Mexicano del Seguro Social
Haiko Nellen Hummel
Colegio Mexicano de Medicina Interna
Alejandro Reyes Fuentes
Academia Mexicana de Cirugía
Rafael Rodríguez Cabrera
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
Instituto Mexicano del Seguro Social
Carlos Viesca Treviño
Academia Mexicana de Historia de la Medicina
Miguel Ángel Villasis Keever
Instituto Mexicano del Seguro Social
Arturo Viniegra Osorio
Instituto Mexicano del Seguro Social
Niels Wacher Rodarte
Instituto Mexicano del Seguro Social
Lydia Estela Zerón Gutiérrez
Instituto Mexicano del Seguro Social

CONSEJO ADMINISTRATIVO
María Edit Romero Hernández

VERSIÓN ELECTRÓNICA
Gabriela Ramírez Parra

CUIDADO DE LA EDICIÓN
Gabriela Ramírez Parra
Iván Álvarez Hernández

DISEÑO GRÁFICO
Mylene Araiza Márquez
Tannia Y. Juárez Rivera
Ruth Jiménez Segura

BIBLIOTECÓLOGOS
David J. Espinosa Almaguer
Ana María López Jasso
Alicia Zavala Delgadillo

ASISTENTE EJECUTIVA
Ivón Luna Robles

REVISTA MÉDICA DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL es una publicación oficial de la Dirección de Prestaciones Médicas. Publicación bimestral editada por la Coordinación de Educación en Salud. Oficinas Administrativas: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, 06725 D. F. México. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social está incluida en los índices MEDLINE, ARTEMISA, Scopus, PERIÓDICA, Imbiomed, MEDIGRAPHIC, MedicLatina, Europe PubMed Central, EMBASE. Tiraje: 23 000 ejemplares en couché mate de 100 g, más sobrantes para reposición. Versión electrónica disponible a partir del 16 de mayo de 2014. Número de Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo de Título: 04-2009-012912585200-102, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Número de Certificado de Licitud de Título: 2000. Número de Certificado de Licitud de Contenido: 1244. D.R. Composición tipográfica en Arial, Gotham, Times New Roman. Impresa en México.

Impresa por: Impresiones Precisas Alfer, S. A. de C. V. Domicilio: Nautla 161, bodega 8, col. San Juan Xalpa, Del. Iztapalapa, 09850 México, D. F. Teléfonos: (55) 5866 5090; 5866 5095

CORRESPONDENCIA DE 2ª CLASE, REG. D.G.C. 015-015-0883
CARACTERÍSTICA: 229441116 ISSN 0443-5117

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(3):241-360
Los conceptos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores
Teléfono y fax: (55) 5761 2325
Correo electrónico: revista.medica@imss.gob.mx

En este número
In this issue

Las imágenes

En portada: *El virus,* ilustración, 2014
Por Mylene Araiza Márquez
En artículo destacado: *La célula*, ilustración, 2014
Por Mylene Araiza Márquez

Clic en los títulos

Editoriales
Editorials

244
Biobancos de células troncales para terapia celular. Una realidad en México
Stem cells biobanks for cell therapy. A reality in Mexico
Gamaliel Benítez-Arvizu, Icela Palma-Lara, Luz Eugenia Alcántara-Quintana

Cartas al editor
Letters to the editor

248
Comentarios sobre la investigación científica en el IMSS
Comments with regards to scientific research in IMSS
Ana Leticia Salcedo-Rocha, Javier E. García-de Alba

250
Otras notas sobre la investigación en el IMSS
Other notes on research in IMSS
Arturo Zárate

In memoriam

251
Semblanza del doctor Emilio García Procel
Biographical sketch of doctor Emilio García Procel
Rubén Argüero-Sánchez

Aportaciones originales
Original contributions

254
Supervivencia en insuficiencia renal aguda tratada en forma convencional o con reemplazo continuo
Survival in acute renal failure with conventional therapy or continuous replacement therapy
Martín Santibáñez-Velázquez, Felipe Sánchez-Montoya, Luis Alvirde-Gutiérrez

262
Respuesta molecular con terapia triple en pacientes con leucemia mieloide crónica
Molecular response to triple therapy in patients with chronic myeloid leukemia
José Luis López-Arroyo, Héctor Joel Rico-Ramos, Mireya Leticia Portillo-García

266
Respuesta a inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica
Response to treatment with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia
Armando Ibarra-Hernández, Lluvia Sugey Sosa-Quintero, Oscar Miguel Garcés-Ruiz, Lilia Beatriz Aguilar-López, Benjamín Rubio-Jurado, Arturo Vega-Ruíz

270
Metformina adicionada a la quimioterapia contra la leucemia linfoblástica aguda
Effect of metformin addition to an acute lymphoblastic leukemia chemotherapy treatment
Christian Omar Ramos-Peñafiel, Carlos Martínez-Murillo, Adrián Santoyo-Sánchez, Fiacro Jiménez-Ponce, Etta Rozen-Fuller, Juan Collazo-Jaloma, Irma Olarte-Carrillo, Adolfo Martínez-Tovar

276
Supervivencia de pacientes con linfoma difuso de células *B* grandes
Survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma
Arnoldo Salas-Delgado, Marco Antonio Hernández-Pliego

282
Incidencia de cáncer de piel en Zacatecas
Skin cancer incidence in Zacatecas
José Luis Pinedo-Vega, Rosalba Castañeda-López, J. Ignacio Dávila-Rangel, Fernando Mireles-García, Carlos Ríos-Martínez, Adrián López-Saucedo

290
Condición clínica a la hospitalización y relación con el ingreso a terapia intensiva pediátrica
Clinical conditions at hospitalization and its relation with admission to pediatric intensive care unit
Eva Karina Rodríguez-Jáuregui, Andrés Blanco-Montero, José Iglesias-Leboreiro, Isabel Bernárdez-Zapata, Mario Enrique Rendón-Macías

Aportaciones originales

258
Bacterias aisladas de cultivos nasales. ¿Son significativas en los pacientes con leucemia aguda?
Isolated bacteria from nasal cultures. Are they important in patients with acute leukemia?
Gilberto Barranco-Lampón, Carlos Alberto Mendoza-García, Silvia Cabrera-Osuna, Irma Olarte-Carrillo, Yanet Ventura, Mario Gutiérrez-Romero, Carlos Martínez-Murillo, Adolfo Martínez-Tovar, Christian Omar Ramos-Peñafiel

Temas de actualidad
Current themes

296
Potenciales conflictos de intereses en las publicaciones biomédicas
Potential conflicts of interest in biomedical publications
José Luis García-Vigil

302
Importancia de los microARN en el diagnóstico y desarrollo de enfermedades
The role and importance of the microRNAs in the diagnosis and development of diseases
María Guadalupe Rico-Rosillo, Gloria Bertha Vega-Robledo, Diego Oliva-Rico

308
Investigación clínica XXI. Del juicio clínico al análisis de supervivencia
Clinical research XXI. From the clinical judgment to survival analysis
Rodolfo Rivas-Ruiz, Marcela Pérez-Rodríguez, Lino Palacios, Juan O. Talavera

Práctica clínico-quirúrgica
Clinical and surgical practice

316
Educación y expectativa de vida en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles
Educational status and life expectancy in patients with chronic non-communicable diseases
Liliana del Sagrario Villarreal-Hernández, Jesús Eduardo Romo-Martínez

322
Análisis de 200 casos clínicos de púrpura trombocitopénica idiopática
Clinical analysis of 200 cases of idiopathic thrombocytopenic purpura
Lilia Adela García-Stivalet, Aarón Muñoz-Flores, Álvaro José Montiel-Jarquín, Rodolfo Gregorio Barragán-Hervella, Ruth Bejarano-Huertas, Mario García-Carrasco, Aurelio López-Colombo

326
Utilidad de un sistema neumático para trasladar concentrados eritrocitarios. Estudio piloto
Utility of a pneumatic system to transport erythrocyte concentrates: Pilot study
Noemí Patricia Castillo-Torres, Surid Virgen-Díaz, Daira L. León-Olvera, Ana L. Hernández-Pérez, Moisés C. Calderón-Abbo

330
Nilotinib en pacientes con leucemia mieloide crónica con falla a imatinib
Nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia without response to imatinib
Enrique Báez-de la Fuente, Baltazar Arellano-Severiano

Reportes breves
Brief reports

334
Limitaciones orgánicas y funcionales por el fenómeno de milking. Informe de un caso clínico
Organic and functional limitations due to milking phenomenon: A clinical case report
Juan Carlos Gómez-Henry, Francisco Antonio Rodríguez-Pérez

338
Quiste dentígero en un niño con leucemia linfoblástica aguda tipo 1
Dentigerous cyst in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia type 1
Monica C. Acosta-Rangel, Héctor Barrera-Vera, Sergio Franco-Ornelas, Beatriz Aldape-Barrios, Fernando Castro-García

342
Embarazo y leucemia mieloide crónica tratada con imatinib. Evolución y monitoreo de una paciente
Pregnancy and myeloid leukemia treated with imatinib. Development and monitoring of a patient
Enrique Báez-de la Fuente, Baltazar Arellano-Severiano

Historia y filosofía de la medicina
History and philosophy of medicine

346
Hospital psiquiátrico San Juan de Dios. 100 años después
Psychiatric Hospital San Juan de Dios. One hundred years later
Horacio Cocula-Leóna

352
Estudio topográfico-médico sobre el ayate de la virgen de Guadalupe. Escrito inédito de un sabio novohispano
Topographical-medical study on the Virgin of Guadalupe's ayate. Unpublished paper from a New Spanish sage
María Luisa Rodríguez-Sala

Biobancos de células troncales para terapia celular
Una realidad en México

Stem cells biobanks for cell therapy. A reality in Mexico

The storage and acquisition of human tissue samples have always been present in medicine for centuries; however, biobanks activity has only recently appeared as such. The aim of this review is to give a global perspective of the positioning of biobanks, particularly an overview of what happens in Mexico. One of the main challenges of our country is to establish concerted actions, in wich biobank networks will be developed and have the opportunity to share and create new science, and to build bridges to facilitate improved practices and standardization of biobanks.

Keywords: Tissue banks, Stem cells, Mexico

El almacenamiento y la adquisición de muestras de tejido humano han estado presentes en la medicina desde hace siglos, no obstante, la aparición de los biobancos como tales es reciente. El objetivo de esta revisión es dar una perspectiva global del posicionamiento de los biobancos, en particular de lo que ocurre en México. Uno de los principales retos en nuestro país es establecer acciones concertadas con las que se desarrollen redes de biobancos, para tener la oportunidad de compartir y construir la nueva ciencia, así como para construir puentes que faciliten la mejora y la estandarización en las prácticas de los establecimientos.

Palabras clave: Bancos de tejidos, Células madre, México

Gamaliel Benítez-Arvizu,[a] Icela Palma-Lara,[b]
Luz Eugenia Alcántara-Quintana[c]

[a]Banco de Sangre, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social
[b]Laboratorio de Morfología, Posgrado en Medicina, Instituto Politécnico Nacional
[c]Subdirección de Investigación, Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea, Secretaría de Salud

Distrito Federal, México

Comunicación con: Luz Eugenia Alcántara-Quintana
Teléfono: (55) 5119 4620, extensión 1314
Correo electrónico: luzalcantara@gmail.com

Recibido: 19/09/2013
Aceptado: 17/03/2014

Recientemente ha crecido el interés en el estudio de las células troncales como parte de la medicina basada en evidencias. Este campo es dinámico y se mueve rápidamente de la ciencia básica a la aplicación clínica, por lo que la obtención y el almacenamiento de muestras de tejido humano (práctica presente en la medicina desde hace siglos) constituyen una actividad del biobanco.

Los desarrollos tecnológicos que han permitido el aislamiento y almacenamiento viable a largo plazo de células humanas *ex vivo* y la obtención de información científica relevante (incluso de tipo genético) han abierto enormes posibilidades para el avance de la investigación biomédica. Al mismo tiempo, estas posibilidades han generado dilemas éticos complejos, que conciernen a los donantes, a los investigadores que utilizan las muestras y a la sociedad en su conjunto.

Este artículo pretende revisar las operaciones de los biobancos de células troncales y el marco legal en el orbe y en México.

¿Qué es un biobanco?

Un biobanco puede definirse como un sitio de almacenamiento a largo plazo de muestras biológicas, las cuales pueden ser utilizadas para la investigación o la aplicación clínica. Además del almacenamiento, un biobanco es una completa organización de muestras biológicas, datos

Cuadro I Diferentes tipos de biobancos

Modelo	Ventaja	Desventaja
Recolección prospectiva de muestras: las muestras son colectadas según los requerimientos de los investigadores	El investigador recibe exactamente lo que ha solicitado	Recoger muestras suficientes puede tardar meses o años, especialmente si se requieren datos del seguimiento
Modelo de banco: Las muestras con un interés potencial son colectadas y almacenadas según las necesidades	Es posible proporcionar a los investigadores todas las muestras y los datos requeridos inmediatamente	El investigador puede no recibir exactamente lo que requiere
Modelo de ensayo clínico: las muestras son colectadas para ensayos clínicos	Es un modelo ideal si los parámetros del ensayo clínico son relevantes para el investigador	El consentimiento inicial puede no permitir el uso secundario

La mayoría de los biobancos que existen en México operan con una combinación de estos modelos

personales, políticas, procedimientos para el manejo de las muestras y la realización de otros servicios, como la gestión de bases de datos y la planificación de estudios científicos.[1,2]

Diferentes tipos de biobancos

Según su propósito y diseño, los biobancos de muestras humanas se dividen en diversas categorías: biobancos orientados a enfermedades, a poblaciones y a estudios de cohortes de gemelos.[3,4] Los biobancos orientados a enfermedades con frecuencia se encuentran en los hospitales e incluyen bancos de tumores, así como colecciones de sangre y tejidos de sujetos con determinadas enfermedades, junto con muestras de sujetos control.[5,6] Los biobancos poblacionales generalmente están ubicados fuera de los hospitales y los donantes son voluntarios sanos.

Los distintos tipos de bancos biológicos proporcionan material para la investigación de biomarcadores, por ejemplo, los estudios sobre biomarcadores de susceptibilidad requieren cierta población, mientras que los estudios sobre biomarcadores de exposición o biológicos de una enfermedad requieren bancos de datos genéticos orientados a esa enfermedad.[7] De tal forma, los bancos son complementarios, porque los proyectos de investigación pueden requerir el apoyo de más de un tipo de biobanco.[8] En el cuadro I se muestran tres diferentes tipos de biobancos.[9]

Bancos de células troncales

Durante los últimos años, los avances en la investigación con células troncales han permitido el uso de estas como una opción terapéutica. La medicina regenerativa se basa en la autorrenovación y en la capacidad de multipotencialidad o pluripotencialidad de los diversos tipos de células troncales identificadas (cuadro II). Sin embargo, a pesar de los avances, la única aplicación terapéutica real basada en células troncales es el injerto de células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea o de sangre del cordón umbilical, si bien este último esta preferentemente indicado en niños pequeños, ya que la disponibilidad de progenitores hematopoyéticos en la sangre del cordón umbilical es limitado.

Por su parte, el trasplante alogénico de médula ósea es la única opción curativa en varios tipos de leucemias, y el acceso a las células troncales adultas humanas requiere el aislamiento de las células de los tejidos donados.

Por tal razón, los biobancos de células troncales se han centrado en aislar células particulares con base en sólidos conocimientos científicos, con el objetivo de garantizar la seguridad del paciente que recibirá el trasplante.[10] Por ello, los esfuerzos en los biobancos de células troncales están encaminados a los parámetros de excelencia en las técnicas de aislamiento y cultivo de las células, para preservar el fenotipo y autorrenovación de esas poblaciones y asegurar la viabilidad a largo plazo de las células aisladas.[11]

Redes de biobancos

La instauración en México de redes de biobancos permitirá construir puentes para facilitar la estandarización de los establecimientos y mejorar las prácticas.

Cuadro II Células troncales que pueden almacenarse en bioblancos en todo el mundo

Tipo de célula troncal	Recursos
Adultas	Hematopoyéticas, mesenquimales, epiteliales, endoteliales, de pulpa dental, cancerígenas
Fetales	Hematopoyéticas, mesenquimales, neurales, epiteliales, endoteliales, amnióticas
Embrionarias	Prevenientes de la mórula o de la masa celular interna
Sangre de cordón	Hematopoyéticas, mesenquimales, endoteliales
Pluripotentes inducidas	Fibroblastos

Se deberá conformar una red eficaz y confiable en la que los biobancos adopten e implementen prácticas de excelencia, incluidas las políticas y los procedimientos estandarizados de operaciones. Diversas organizaciones internacionales han construido las directrices para las mejores prácticas: la International Society for Biological and Environmental Repositories (*http:// www.isber.org*), la Office of Biorepositories and Biospecimen Research (*http://biospecimens.cancer.gov*), la International Agency for Research on Cancer (*http://www.iarc.fr)*, la Organisation for Economic Co-operation and Development (*http://www.oecd.org*) y la Australasian Biospecimen Network (*http://www.abrn.net*), entre otras.

En este aspecto, tres temas suelen ser los principales y recurrentes:[12]

- La infraestructura y el manejo de las muestras.
- La información y la gestión de datos.
- Las cuestiones éticas, legales y sociales.

Además de estas pautas, en Irlanda se ha publicado una versión de procedimientos estandarizados de operaciones de biobancos que cubre una amplia gama de operaciones tales como la extracción de sangre y la extracción de ácido desoxirribonucleico.[13] Esas directrices han sido aceptadas como la primera versión de un manual de usuario del Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure.[14] Otros biobancos se apegan a los procedimientos del Canadian Tumour Repository Network (*http://www.ctrnet.ca*).

La armonización de las directrices sobre las buenas prácticas y la normalización de los procedimientos en los biobancos es una prioridad, dada la importancia de la colaboración internacional en la investigación. La estandarización de los procedimientos debe basarse en evidencia científica y evolucionar como resultado de los avances en la investigación de muestras biológicas.

La Asociación Francesa de Normalización (*http://www.afnor.org*) produjo la primera norma de calidad específica para biobancos en el año 2008, la norma NFS96-9000, que se basa en las recomendaciones de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos y la ISO 9001:2000.

Hasta el momento no existe una norma internacional específica para biobancos, pero la norma ISO 9001:2000 es relevante en numerosos aspectos de la gestión y está siendo adoptada por un cada vez mayor número de biobancos en Europa. Sin embargo, se requieren normas adicionales en ensayos, calibración (ISO 17025:2005) y producción de material de referencia (Guía ISO34:2000).[15]

La creación de sitios de referencia con bioespecímenes cuidadosamente caracterizados como controles y muestras de comparación es una recomendación del Cancer Biomarkers Workshop, integrado por la American Association for Cancer Research, el National Cancer Institute y la Food and Drug Administration.[16]

La formación de una autoridad internacional para establecer y mantener las normas y proporcionar la acreditación a un biobanco es una oportunidad doble:[17] por un lado, para elevar los estándares y, por otro, para dar el reconocimiento que requieren las organizaciones profesionales.

Otra prioridad importante es establecer la formación continua y certificación del personal y de los patólogos involucrados en la gestión de los biobancos. En la figura 1 se muestra el proceso de acreditación de los biobancos en Europa.

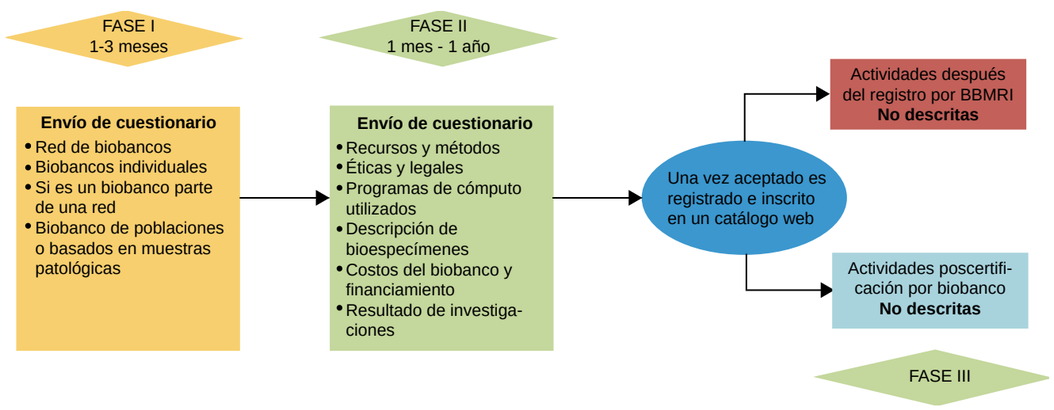


Figura 1 Proceso de certificación de un biobanco: Iniciativa del Canadian Tumour Repository Network y del Biomolecular Resources Research Infrastructure (*http://www.bbmri.eu*)

Al índice

Para promover la comunicación entre las principales organizaciones internacionales que participan en los biobancos de muestras humanas, un grupo de expertos o grupo de trabajo denominado Forum for International Biobanking Organisations —formado con la representación de las instituciones aquí mencionadas—, que actúa como un foro de comunicación, ayuda a construir relaciones de confianza entre las organizaciones e identifica objetivos comunes y ámbitos de colaboración, para coordinar esfuerzos y lograr una sinergia. Se centra en el desarrollo con calidad de las infraestructuras de los biobancos y en el intercambio de datos y de materiales.

¿Qué ocurre en México? Legislación mexicana

En México, los biobancos que almacenan muestras biológicas son muy disímiles en cuanto a sus objetivos, diseño, composición y regulación, si bien comparten algunas características: mantienen la condición de anonimato de los donantes de las muestras, se apegan a la regulación internacional y tratan de cumplir los aspectos de calidad y de buenas prácticas de manufactura. Sin embargo, no existe una legislación clara y seria que sistematice la tenencia y el manejo de las muestras biológicas. En consecuencia, para asegurar el futuro de los biobancos se debe promover el desarrollo de un marco regulatorio y legislativo que abarque los aspectos éticos y legales, así como la normalización de sus procedimientos.

A falta de un marco regulatorio específico, todo biobanco en México debe apegarse a los artículos 14, 16 y 40 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; al artículo 17 y fracción XXIV del artículo 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; al artículo 17A de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; a la fracción XXVI del artículo 30, fracciones I, II, III del artículo 45, así como a los artículos 315, 370 y 371 de la Ley General de Salud; fracción I, apartado A, del artículo I, fracción VII del artículo 3, y fracción I del artículo 14 del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios; así como a los artículos 10, 30, fracciones I y II del artículo 90 y artículo 121 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de la Disposición de Órganos, Tejidos y Cadáveres de Seres Humanos.

Referencias

1. Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E, Knoppers BM. Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks. Eur Respir J. 2007;30(2):373-82.
2. Kauffmann F, Cambon-Thomsen A. Tracing biological collections: between books and clinical trials. JAMA. 2008;299(19):2316-8.
3. Gottweis H, Zatloukal K. Biobank governance: Trends and perspectives. Pathobiology. 2007;74(4):206-11.
4. Yuille M, van Ommen GJ, Bréchot C, Cambon-Thomsen A, Dagher G, et al. Biobanking for Europe. Brief Bioinform. 2008;9(1):14-24.
5. Bevilacqua G, Bosman F, Dassesse T, Höfler H, Janin A, Langer R, et al. The role of the pathologist in tissue banking: European Consensus Expert Group Report. Virchows Arch. 2010;456(4):449-54.
6. Hainaut P, Caboux E, Bevilacqua G, Bosman F, Dassesse T, Hoefler H, et al. Pathology as the cornerstone of human tissue banking: European Consensus Expert Group Report. Biopreserv Biobank. 2009;7(3):157-60.
7. Riegman PHJ, Morente MM, Betsou F, de Blasio P, Geary P; Marble Arch International Working Group on Biobanking for Biomedical Research. Biobanking for better healthcare. Mol Oncol. 2008;2(3):213-22.
8. Hewitt RE. Biobanking: The foundation of personalized medicine. Curr Opin Oncol. 2011;23(1):112-9.
9. Bell WC, Sexton KC, Grizzle WE. Organizational issues in providing high quality human tissues and clinical information for the support of biomedical research. Methods Mol Biol. 2010;576:1-30.
10. Cronin AJ, Douglas JF. Non-standard kidneys for transplants: Clinical margins, medical morality, and the law. Med Law Rev. 2013;21(3):448-73.
11. Vellón L, Martin AG. Stem cell biobanks for research. Dilemata. 2011;3(7):1-16. Disponible en http://www.dilemata.net/revista/index.php/dilemata/article/view/103/105
12. Vaught JB, Caboux E, Hainaut P. International efforts to develop biospecimen best practices. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(4):912-5.
13. Guerin JS, Murray DW, McGrath MM. Molecular medicine Ireland guidelines for standardized biobanking. Biopreserv Biobank. 2010;8(1):3-63.
14. Wichmann E. Need for guidelines for standardized biobanking. Biopreserv Biobank. 2010;8(1):1.
15. Betsou F, Luzergues A, Carter A, Geary P, Riegman P, Clarck B, et al. Towards norms for accreditation of biobanks for human health and medical research: Compilation of existing guidelines into an ISO certification/accreditation norm-compatible format. Qual Assurance J. 2007;11:221-94.
16. Khleif SN, Doroshow JH, Hait WN; AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative. AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers. Collaborative consensus report: Advancing the use of biomarkers in cancer drug development. Clin Cancer Res. 2010;16(13):3299-318.
17. Vaught J, Baust JG, Heacox AE, Riegman P, Betsou F, Mazur P, et al. What are three actionable strategies to improve quality in biomedical research? Biopreserv Biobank. 2010;8(3):121-5.

Comentarios sobre la investigación científica en el IMSS

Ana Leticia Salcedo-Rocha,[a] Javier E. García-de Alba[a]

Recibido: 12/03/2014
Aceptado: 13/03/2014

En relación con el artículo de los doctores Arturo Zárate y Lourdes Basurto Acevedo, "Notas históricas sobre la investigación científica en el IMSS",[1] en el que realizan un excelente esfuerzo de recuperación histórica, quisiéramos agregar algunos datos que resaltan la importancia de la investigación científica en nuestra institución.

Entre las divisiones del Departamento de Investigación Científica se conformó también la División de Investigación en Salud Pública, creada en 1973 por el doctor Jacobo Finkelman y cuyos cofundadores fueron José Manzano Pérez y Rodrigo Díaz Acosta. En 1974 se incorporaron como investigadores Eduardo Acosta Gómez y Pedro Arroyo Acevedo; en 1975 se sumaron Rolando Carrera Cárdenas, Juan Manuel Coppeland Gurdiel, José de Jesús Morales, Ricardo Olper Palacci, Carlos Rivas Gómez y Fernando Zacarías Bustos. En 1977, con la afiliación del doctor Fikelman a la Organización Panamericana de la Salud, varios investigadores de la División de Investigación en Salud Pública emigraron al recién creado Centro de Investigación en Salud Pública, simiente del futuro Instituto Nacional de Salud Pública.

En la Delegación Jalisco del Instituto Mexicano del Seguro Social, la investigación científica tuvo su primer espacio instrumental en la Unidad de Investigación Biomédica de Occidente, que inició operaciones en noviembre de 1976, y que originalmente estuvo constituida por los doctores Pedro Garzón de la Mora, Adolfo Flores Ortega, Fernando Romero García y Alfredo Cervantes Amezcua. Posteriormente, esa unidad se transformó en el Centro de Investigación Biomédica de Occidente, debido a la labor de Pedro Solís Cámara, Alfredo Feria Velasco, José María Cantú Garza, Amado González Mendoza, Héctor Gómez Estrada, Pedro Díaz, Jesús de la Torre y Adolfo Cárdenas Ortega, entre otros.

Posteriormente, la investigación en Jalisco se diversificó y amplió con la Unidad de Investigación en Epidemiología y Servicios de Salud del Adolescente —fundada en 1993 por el doctor Alfredo Hidalgo San Martín y que actualmente se ubica en la Unidad de Medicina Familiar 93 Tonalá—, la Unidad de Investigación Social, Epidemiológica y de Servicios de Salud y la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica (en el Hospital de Especialidades), ambas en el Centro Médico de Occidente. Después surgió la Unidad de Epidemiología Clínica de Pediatría y la Unidad de Enfermedades Renales, en 2003, en el Hospital de Especialidades.[2]

Para ilustrar los premios que algunos compañeros han recibido, se presenta el cuadro I a manera de aproximación.

[a]Unidad de Investigación Social, Epidemiológica y de Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Ana Leticia Salcedo-Rocha
Correo electrónico: ana.salcedo@imss.gob.mx

Cuadro I Premios otorgados a investigadores del Instituto Mexicano del Seguro Social

Premio	Otorgante	Recipendarios
Presea "Gerardo Varela" de Investigación Epidemiológica	Consejo Superior de Salubridad	• Javier E. García de Alba García
Premio "Antonio López de Silanes"	Funsalud	• Francisco Mendoza Carrera • Eliseo Portillo de Buen
Premio "Pedro Sarquís Merrel"	Fundación Sarquís y Funsalud	• Alfredo Feria Velasco • José Sánchez Corona • Alejandro Bravo Cuéllar • Alfonso Cueto Manzano • Esperanza Martínez Abundis • Manuel Gonzáles Ortiz • Bertha Lidia Nuño Gutiérrez
Premio Nacional a la Mejor Tesis Doctoral	Instituto Nacional de la Juventud	• Ana Leticia Salcedo Rocha
Premio Nacional de Cirugía "Francisco Montes de Oca"	Academia Mexicana de Cirugía	• Alejandro González Ojeda
Premio "Roberto Kretschmer Schmid", en investigación inmunológica	Academia Mexicana de Medicina	• Ruth de Celis Carrillo • Alfredo Feria Velasco • Alejandro Bravo Cuéllar
Premio Nacional de Investigación ISSSTE 2010		• Alejandro Bravo Cuéllar
Premio al Mérito Médico en Investigación	Afore XXI y Fundación IMSS	• José Sánchez Corona • Javier E. García de Alba García
Premio Nacional "Mario Silva Sosa", en Ontología y Hematología Pediátrica	PISA y SAFE	• Alejandro Bravo Cuéllar
Premio "Ignacio Chávez", en Investigación Clínica	Sociedad Mexicana de Cardiología	• Pedro Gutiérrez Fajardo
Presea "Enrique Díaz de León"	Universidad de Guadalajara	• Bertha Lidia Nuño Gutiérrez
Premio CoECyT-Jal	Consejo Estatal de Ciencia y Tecnología	• Alejandro González Ojeda

Indiscutiblemente, otras sedes institucionales de la investigación en el país tienen mucho que decir sobre sus fundadores y áreas, así como de las diversas distinciones que han recibido sus miembros, información que deben compartir, ya que, como señalan los autores del artículo comentado, la investigación, además de mantener una tradición, apoya la atención de excelencia y beneficia al derechohabiente al producir conocimiento aplicable aquí y ahora, y no allá y entonces.

Referencias

1. Zárate A, Basurto L. Notas históricas sobre la investigación científica en el IMSS. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):650-5.
2. García de Alba-García JE, Salcedo Rocha AL, Martínez-Meza AI. Algunas consideraciones sobre la investigación en salud pública en México. Cir Cir. 1995;63(6):227-31.

Otras notas sobre la investigación en el IMSS

Arturo Zárate[a]

En un capítulo del libro *La reforma de la investigación en el IMSS*[1] aparece la frase "por ello se considera que Sepúlveda y Castelazo son patriarcas de la investigación científica en el IMSS". Efectivamente, el maestro Sepúlveda recibió el Premio Nacional de Ciencias en 1982, cuando era presidente del Consejo de Salud en la Secretaría de Salud. Años antes había creado el Centro de Amibiasis, para promover los estudios internacionales sobre ese parásito; anualmente celebraba una reunión internacional cuyo producto se publicaba en un suplemento especial de *Archivos de Investigación Médica*.

Es una pena que haya desaparecido el Centro de Amibiasis, en el que el doctor Sepúlveda contó con ilustres colaboradores como Luis Landa, Adolfo Martínez Palomo, Gonzalo Gutiérrez, Norberto Treviño y Roberto Kretschmer, entre otros.

En relación con el apellido materno de Fernando Flores, como se cita en la carta al editor del doctor Jesús Aguirre García,[2] existe un error tipográfico en el artículo "Notas históricas sobre la investigación científica en el IMSS".[3]

Recibido: 17/12/2013
Aceptado: 27/01/2014

[a]Unidad de Investigación Médica de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Comunicación con: Arturo Zárate
Teléfonos: (55) 5588 7521; 5627 6913
Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

Referencias

1. Echevarría S, Lifshitz A, Salamanca F. La reforma de la investigación en el IMSS. México; IMSS; 2012.
2. Aguirre-García J. Comentarios al artículo "Notas históricas sobre la investigación científica en el IMSS". Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(2):130.
3. Zárate A, Basurto-Acevedo L. Notas históricas sobre la investigación científica en el IMSS. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):650-5.

Al índice

Semblanza del doctor Emilio García Procel

Rubén Argüero-Sánchez[a]

Emilio García Procel nació en Tijuana, Baja California, el 26 de junio de 1936. En la década de 1940 migró con su madre a la Ciudad de México, donde cursó los estudios de primaria, secundaria y preparatoria. Ingresó a trabajar en la Secretaría del Trabajo y Previsión Social, donde, para cubrir necesidades oficiales, cursó estudios en trabajo social e investigación industrial, especializándose en minas. En esa época se desempeñó como asesor médico del proyecto Laguna Verde.

Simultáneamente realizó sus estudios médicos en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, donde se graduó en 1968. Su tesis profesional incluyó dos investigaciones sobre la contaminación atmosférica en la Ciudad de México, con determinaciones de monóxido y bióxido de carbono, dióxido de azufre y de nitrógeno durante un año en cuatro zonas de la urbe.

Se especializó en Alergia e Inmunología Clínica en el Hospital General y en el Laboratorio de Estudios Inmunológicos, bajo la dirección del doctor Mario Salazar Mallén; en esa institución publicó estudios sobre serología de las haptoglobinas, seroplasminas y transferrinas, así como sobre marcadores genéticos de los antígenos HL-A. Poco tiempo después ingresó al Departamento de Inmunoquímica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, bajo la dirección del doctor Sergio Estrada Parra, donde investigó los antígenos aviario y del bagazo.

En su actividad como investigador participó en la obtención del factor de transferencia, con su correspondiente aplicación satisfactoria y resolutiva en un caso severo de coccidiodomicosis.

Por invitación del doctor Carlos R. Pacheco, director del Hospital de Enfermedades del Tórax del Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, ingresó como inmunoalergólogo a ese hospital, donde se desempeñó durante ocho años en los ámbitos asistencial, clínico, de laboratorio e investigación. En 1979, por concurso de oposición, ocupó la plaza de jefe del Departamento Clínico de Alergia en el recién fundado Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza. Siete años después, también mediante oposición, asumió la jefatura de la Dirección de Enseñanza e Investigación del mismo hospital, puesto en el que se desempeñó durante 12 años.

Gran parte de su vida fue profesor universitario de diferentes materias, principalmente de las relacionadas con la historia de la medicina, tanto en la Facultad de Medicina de la

Recibido: 14/03/2014
Aceptado: 19/03/2014

[a]Departamento de Cardiología, Hospital General de México, Secretaría de Salud, Distrito Federal, México

Comunicación con: Rubén Argüero-Sánchez
Teléfono: (55) 2789 2000, extensión 1244
Correo electrónico: rubenarguero@gmail.com

Universidad Nacional Autónoma de México, como en la Universidad La Salle y la Universidad Anáhuac.

Dictó conferencias y recibió distinciones en diferentes instituciones, sociedades y academias.

Durante su paso por los hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social procuró mantener el sentido académico y de apoyo a las actividades de la investigación experimental. Después de desempeñarse como subdirector de investigación de esa institución (1989-1992) y participar en la nueva ubicación y disposición de los laboratorios de investigación del Centro Médico Nacional Siglo XXI debido al sismo de 1985, fue nombrado editor de *Revista Médica* y *Revista de Enfermería* del Instituto (1993-1997), y como tal apoyó la colaboración educativa, sobre todo en relación con la formación de los médicos y las enfermeras.

Perteneció a diferentes asociaciones, academias y consejos, como la Sociedad Mexicana de Historia y Filosofía de la Medicina, la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía del Tórax, la Sociedad Mexicana de Alergia e Inmunología, la Asociación Mexicana de Editores de Revistas Médicas y la Asociación de Academias de Medicina de Latinoamérica (España y Portugal).

En un lapso de nueve años desempeñó los cargos de secretario adjunto, secretario general, vicepresidente y presidente de la Academia Nacional de Medicina (2007-2008). Durante su paso apoyó la misión de la corporación en su doble función de buscar la superación de los aspectos científicos y tecnológicos, con el pertinente equilibrio humanístico que la profesión exige.

Publicó más de 150 artículos científicos, colaboró en la redacción de libros y capítulos, así como en la elaboración de material electrovisual. Continuó hasta el final de su vida con su labor docente en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, en calidad de profesor de la asignatura de Historia y Filosofía de la Medicina.

El doctor García Procel en el curso de su vida se caracterizó por ser un hombre de gran valor académico, científico y humano, por su entusiasmo y, por qué no decirlo, por su pasión: por la inmunología, la docencia, la historia y la música. Por esta última llegó a tal grado, que para convivir armoniosamente en su casa tenía y ejecutaba un piano "sordo", que le permitía repetir las partituras de los principales compositores de la música clásica cuantas veces fuese necesario entre las 12:00 p. m. y las 6:00 a. m. En ocasiones, entre las 6:30 y 7:30 a. m., él y un grupo de residentes que tocaban instrumentos de cuerda ejecutaban partituras *ad hoc* en el auditorio del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

Su pasión por la perfección en sus actividades editoriales la plasmó durante su brillante participación por más de una década en la centenaria Academia Nacional de Medicina.

En el ámbito personal, su pasión la vertió en Margarita, distinguida profesional y su compañera de toda la vida, y en sus queridos hijos Eduardo, Emilio y Rodrigo, lo cual evidentemente fue el mayor de sus éxitos.

En alguna época también "practicó" la pasión de manejar "la combi", ruta México-Tijuana sin escalas, en compañía de su familia.

Emilio García Procel se caracterizó por su amor a la vida y su concepto de lo que significa la amistad nunca estuvo a discusión, al igual que su probidad en todas y cada una de sus acciones. Sus amigos cercanos podemos dar fe y firmar sendos documentos notariales de ello. Baste mencionar que en todas sus inolvidables reuniones y veladas culturales disfrutamos de un ambiente familiar y de sincera amistad, de la sencillez y amabilidad que siempre lo caracterizó, además de su profundo conocimiento de la historia y filosofía de la medicina.

Emilio García Procel fue un "personaje", un médico muy especial, con gran sentido humano y con gran interés por sus semejantes: durante el periodo inmediato al movimiento telúrico en 1985, Emilio y quien escribe esta semblanza nos vimos involucrados en las acciones de rescate y traslado de los pacientes que se encontraban en la instalaciones hospitalarias del Centro Médico Nacional.

Al doctor Emilio García Procel lo recordaremos con gran cariño y como ejemplo del médico culto, del valioso amigo, del consejero y del colaborador incansable y responsable en cualquier tarea profesional.

Supervivencia en insuficiencia renal aguda tratada en forma convencional o con reemplazo continuo

Martín Santibáñez-Velázquez,[a] Felipe Sánchez-Montoya,[a]
Luis Alvirde-Gutiérrez[a]

Survival in acute renal failure with conventional therapy or continuous replacement therapy

Objective: To know the survival rate in patients with RIFLE I and II stages on acute renal failure, treated with supportive care or continuous renal replacement therapy with PRISMA machine, at an intensive care unit.
Methods: There were included patients of both sexes, aged 16 to 69 years, with acute renal failure in RIFLE I and II stages and score of scale APACHE II lower than 36 points. The sample studied was divided in two groups: a group was treated with supportive care, and the other group received continuous renal replacement therapy via PRISMA machine. We compared mortality between both groups and the association with the RIFLE stages with Pearson's χ^2 test.
Results: The average score of the scale APACHE I was 14 points, and the probability of death was 15 %. The patients with acute renal failure RIFLE I were 54.5 % and RIFLE II 45.5 %, with mortality of 30.4 % and 38.8 %, respectively. Patients in RIFLE I stage who received supportive care and continuos replacement therapy had non-statistical differences in mortality (p = 0.356). The mortality in patients with acute renal failure in RIFLE II stage treated with continuous replacement therapy was higher (p = 0.000).
Conclusions: Because of its accessibility and lower mortality, supportive care should be the initial procedure in patients with acute renal failure in RiFLE I and II stages.

Keywords	Palabras clave
Acute kidney injury	Lesión renal aguda
APACHE	APACHE
Renal replacement therapy	Terapia de reemplazo renal

Recibido: 02/07/2012 **Aceptado:** 27/01/2014

La insuficiencia renal aguda es una complicación común en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos y está asociada con una mortalidad de 50 a 70 %.[1] En la mayoría de los casos, el tratamiento convencional basado en el adecuado aporte de soluciones, aminas y diuréticos logra la remisión de la falla renal en aproximadamente siete a 14 días, sin que se requiera reemplazo de la función renal.[2]

Entre 2010 y 2011, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, la mortalidad fue de 21 % con la utilización de terapia convencional y terapia de reemplazo renal continuo (TRRC). Existen otras opciones como la diálisis peritoneal[3] y la hemodiálisis intermitente, estándar de oro en los estadios III, IV y V de la clasificación RIFLE, sin embargo, no son aplicables en la unidad de cuidados intensivos debido a la inestabilidad hemodinámica con la que cursan los pacientes y el riesgo de que sean trasladados a la unidad de hemodiálisis. Además, la diálisis peritoneal no se emplea debido a que la mayor parte de los pacientes no tiene cavidad peritoneal útil por cursar con sepsis abdominal o su cavidad se encuentra abierta.

La clasificación RIFLE se basa en los siguientes criterios:

R = riesgo expresado por incremento de la creatinina base × 1.5 o disminución de la filtración glomerular de 25 %.
I = daño expresado por incremento de la creatinina base × 2 o disminución de la filtración glomerular de 50 %.
F = falla expresada por el incremento de la creatinina base × 3 o disminución de la filtración glomerular de 75 % o creatinina sérica > 4 mg/dL.
L = pérdida de la función renal persistente por más de cuatro semanas.
E = fallo renal crónico expresado por la pérdida de la función renal por un periodo mayor de tres meses.

El tipo de terapia de apoyo a la función renal más adecuado para cada paciente aún no está bien definido, debido a las limitaciones que tienen las diferentes modalidades de sustitución de la función renal, así como por el costo que representan para las unidades de cuidados intensivos.

El objetivo de la presente investigación fue comparar la supervivencia entre el empleo de tratamiento convencional y la TRRC mediante equipo PRISMA en pacientes con insuficiencia renal aguda, porque en la literatura no existe información al respecto.

[a]Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Martín Santibáñez-Velázquez
Correo electrónico: sanvemart@hotmail.com

Resumen

Objetivo: conocer la supervivencia en pacientes con insuficiencia renal aguda estadios RIFLE I y II que recibieron terapia convencional, en comparación con los que recibieron terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) mediante equipo PRISMA, en una unidad de cuidados intensivos.
Métodos: se incluyeron pacientes de uno u otro sexo, con edad entre 16 y 69 años, insuficiencia renal aguda en estadios RIFLE I y II y puntuación en la escala APACHE II inferior a 36 puntos. Un grupo recibió terapia convencional y otro, TRRC con equipo PRISMA. Se comparó la frecuencia de la mortalidad en ambos grupos con χ^2 de Pearson. La asociación con el estadio RIFLE se obtuvo mediante la razón de momios.
Resultados: la puntuación promedio en la escala APACHE II fue de 14 puntos, que establece una probabilidad pronóstica de mortalidad de 15 %. Los pacientes con insuficiencia renal aguda estadio RIFLE I representaron 54.5 % y aquellos con estadio RIFLE II, 45.5 %; la mortalidad en esos grupos fue de 30.4 y 38.8 %, respectivamente. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el estadio RIFLE I al comparar la mortalidad según el tipo de tratamiento (p = 0.356). La mortalidad fue mayor en los pacientes en estadio RIFLE II que recibieron TRRC (p = 0.000),
Conclusiones: por su accesibilidad y menor mortalidad, el manejo convencional debe seguir siendo el tratamiento inicial de elección en los pacientes con insuficiencia renal aguda en estadios RIFLE I y II.

Métodos

Estudio analítico, longitudinal, observacional y prospectivo, que abarcó 12 meses y fue realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza. Durante este periodo ingresaron 489 pacientes, de los cuales 55 tuvieron insuficiencia renal aguda y cumplieron con los criterios de inclusión. El tipo de tratamiento para la insuficiencia renal aguda fue indicado por el médico tratante a cargo; con base en las consideraciones de este, el paciente recibió terapia convencional o TRRC, utilizando la máquina de hemofiltración PRISMA Control Unit 1185® (Gambro, Lakewood, Colorado, USA).[7]

Se empleó la clasificación RIFLE para estratificar la falla renal aguda y la escala APACHE II, para establecer el pronóstico de los pacientes a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

Para determinar el estadio RIFLE del paciente al ingreso, se cuantificó la creatinina sérica, la urea, la depuración de creatinina y la diuresis horaria, las cuales se registraron cada 24 horas durante la primera semana y posteriormente a los siete, 14 y 21 días.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante χ^2 de Pearson para comparar a los pacientes en estadios RIFLE I y II que recibían terapia convencional, con los pacientes en los mismos estadios pero manejados con TRRC.

Resultados

Durante los 12 meses del estudio, a la Unidad de Cuidados Intensivos ingresaron 489 pacientes y la mortalidad global fue de 15.5 %. De este total, 55 pacientes con insuficiencia renal aguda reunieron los criterios de inclusión al protocolo (11.2 %), 40 fueron del sexo masculino (73 %) y 15 del femenino (27 %). La causa principal de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos fue la sepsis abdominal, presente en 45 % de los pacientes (cuadro I).

La calificación promedio en la escala APACHE II fue de 14 puntos, que establece una probabilidad pronóstica de mortalidad de 15 %.

Los pacientes con insuficiencia renal aguda estadio RIFLE I fueron 30 (54.5 %) y en estadio RIFLE II fueron 25 (45.5 %). Los primeros presentaron una mortalidad de 30.4 % y los segundos, de 38.8 %.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: con terapia convencional y con TRRC.

Los pacientes que recibieron terapia convencional y que se clasificaron en estadio RIFLE I presentaron una mortalidad de 21.4 % y aquellos en estadio RIFLE II, una mortalidad de 10 %. Al comparar ambos grupos

Cuadro I Principales causas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos

Patología	Grupo 1	Grupo 2	Total	
	n	*n*	*n*	%
Sepsis	22	3	25	45
Posoperatorio de cirugía de tórax	14	2	16	29
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	3	2	5	9
Infarto agudo del miocardio	3	0	3	5
Pancreatitis	1	0	1	2
Posoperatorio de cirugía de cráneo	2	0	2	4
Falla hematológica	2	0	2	4
Posoperatorio de cirugía vascular	1	0	1	2
Total	48	7	55	100

Grupo 1 = terapia convencional, Grupo 2 = terapia de reemplazo renal continuo

Cuadro II Composición de las soluciones Prismasol indicadas para usarse en el equipo PRISMA

	Prismasol						
	BK 0/3.5	BGK 2/0	BGK 2/3.5	BGK 4/4.25	BGK 4/0	BGK 0/2.5	BGK 0/0
Calcio (mEq/L)	3.5	0	3.5	2.5	0	2.5	0
Magnesio (mEq/L)	1	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5
Sodio (mEq/L)	140	140	140	140	140	140	140
Cloro (mEq/L)	109.5	108	111.5	113	110.5	109	106.5
Lactato (mEq/L)	3	3	3	3	3	3	3
Bicarbonato (mEq/L)	32	32	32	32	32	32	32
Potasio (mEq/L)	0	2	2	4	4	0	0
Dextrosa (mg/dL)	0	10	100	100	100	100	0
Osmolaridad (mOsm/L)	287	291	296	300	296	292	282

no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.295$).

Los pacientes con TRRC en estadio RIFLE I fueron cuatro y murieron dos. Murieron los tres pacientes en estadio RIFLE II que recibieron TRRC. Al comparar ambos grupos no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.088$).

Finalmente, al comparar la mortalidad en los pacientes con RIFLE I con cualquiera de las dos modalidades terapéuticas se encontró $p = 0.356$, y en los pacientes con RIFLE II con cualquier modalidad de tratamiento se identificó $p = 0.000$.

Discusión

La insuficiencia renal aguda sigue siendo una de las principales patologías en las unidades de cuidados intensivos. Su origen puede ser multifactorial y en él pueden intervenir patologías previas, además de la desencadenante. Se han establecido diferentes modalidades para tratar esta patología, sin embargo, cualquier opción debe basarse en la evidencia y adecuarse a la respuesta del paciente.[8]

Fundamentar el empleo de la TRRC a partir de que se cumplan los criterios para los estadios RIFLE I y II puede ser prematuro, ya que en ocasiones se requiere tiempo para la recuperación fisiológica del riñón.[9] Las terapias de reemplazo renal suplen parcialmente la función del riñón mediante la eliminación de solutos (diálisis) y la eliminación de agua (ultrafiltración), pero evidentemente no sustituyen las funciones endocrina, metabólica ni tubular del riñón.[10]

Si bien es ideal utilizar el equipo de hemofiltración PRISMA con las soluciones recomendadas Prismasol y Prismaset (cuadros II y III), sin embargo, éstas no están disponibles en América Latina, por lo que son sustituidas con solución de diálisis a 1.5 % o solución fisiológica a 0.9 %, carentes de bicarbonato de sodio (HCO_3Na), que tiende a ser adicionado en forma no estandarizada.[11]

Cuadro III Composición de las soluciones Prismaset indicadas para el uso del equipo PRISMA

	Prismaset						
	Plasma	BK 0/3.5	BGK 2/0	BGK 4/0/1.2	BGK 4/2.5	B22GK 4/0	BK 2/0
Calcio (mEq/L)	2.3-2.6	3.5	0	0	2.5	0	0
Magnesio (mEq/L)	1.4-2.0	1	1	1.2	1.5	1.5	1
Sodio (mEq/L)	135-145	140	140	140	140	140	140
Potasio (mEq/L)	3.5–5	0	2	4	4	4	2
Cloro (mEq/L)	100-108	109.5	108	110.2	113	120.5	108
Lactato (mEq/L)	0.5-2	3	3	3	3	3	3
Bicarbonato (mEq/L)	22-26	32	32	32	32	22	32
Glucosa (mg/dL)	70-110	0	110	110	110	110	0
Osmolaridad (mOsm/L)	280-296	287	292	296	300	296	286
pH	7.35–7.45	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4

Conclusiones

En los pacientes con insuficiencia renal aguda en estadio RIFLE I no se observaron diferencias significativas respecto a la mortalidad al comparar el tipo de tratamiento; sin embargo, en los pacientes en estadio RIFLE II se encontró mayor mortalidad con la TRRC.

Es evidente que la terapia convencional es una mejor opción por su mayor accesibilidad y menor costo para el manejo de los pacientes con insuficiencia renal aguda en estadios RIFLE I y II, comparada con la TRRC mediante PRISMA. En un futuro mediato sería conveniente realizar nuevas investigaciones con la TRRC mediante PRISMA, pero con las soluciones idóneas, para determinar si los resultados se modifican.

Agradecimientos

Al doctor Elpidio Cruz Martínez, médico jubilado de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, por su colaboración en la redacción del estudio; así como al doctor Luis Javier Jara Quezada, jefe de enseñanza del mismo hospital.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Mujtaba-Quadri KH, Huraib SO. Acute kidney failure in the intensive care unit. Saudi J Kidney Dis Transpl. 1998;9(3):267-72.
2. Mehta RL. Dialysis modality selection. En: Owen WF, Pereira BJG, Sayegh MH, editores. Dialysis and transplantation: A companion to Brenner & Rector's The Kidney. Philadelphia: WB Sanders; 2000. p. 403-17.
3. Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(Suppl 5):67-72.
4. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. N Engl J Med. 2002;346:305-10.
5. Bellomo R, Ronco C, Mehta RL. Nomenclature for continuous renal replacement therapies. Am J Kidney Dis. 1996;28(5 Suppl 3):S2-7.
6. Clark WR, Turk JE, Kraus MA, Gao D. Dose determinants in continuous renal replacement therapy. Artif Organs. 2003;27(9):815-20.
7. Hurford WE, Bigatello LM, Haspel KL, Hess D, Warren RL, editores. Critical care handbook of the Massachusetts General Hospital. Third edition. Baltimore: Williams & Wilkins Handbook; 2000. p. 764.
8. Lameire N, van Biesen W, Vanholder R, Colardijn F. The place of intermittent hemodialysis in the treatment of acute renal failure in the ICU patient. Kidney Int Suppl. 1998;66:S110-9.
9. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute kidney failure. Kidney. 2001;60(3):1154-63.
10. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on the results of acute renal failure: A prospective, randomized trial. Lancet. 2000;356(9223):26-30.
11. Yeun J, Depner T. Dialysis principles. En: Owen WF, Pereira BJG, Sayegh MH, editores. Dialysis and transplantation: A companion to Brenner & Rector's The Kidney. Philadelphia: WB Sanders; 2000. p. 1-32.

Bacterias aisladas de cultivos nasales ¿Son significativas en los pacientes con leucemia aguda?

Gilberto Barranco-Lampón,[a] Carlos Alberto Mendoza-García,[b]
Silvia Cabrera-Osuna,[a] Irma Olarte-Carrillo,[c] Yanet Ventura,[a]
Mario Gutiérrez-Romero,[a] Carlos Martínez-Murillo,[a] Adolfo Martínez-Tovar,[c]
Christian Omar Ramos-Peñafiel[a]

Isolated bacteria from nasal cultures. Are they important in patients with acute leukemia?

Background: The nasal colonization by *Staphylococcal* (*epidermidis* or *aureus*) is frequent and it has importance when it is associated to bacteremia in immunocompromised patients. The objective was to determine the frequency of strains that colonize the nasal mucosa in patients with leukemia and its relationship with peripheral blood cultures.
Methods: A retrospective, observational, transversal, retrolective study was done. We analyzed the weekly results of nasal cultures and peripheral blood cultures in patients with leukemia undergoing chemotherapy. The χ^2 test and odds ratio value were estimated in the statistical analysis.
Results: We included 67 patients, 55 of them with acute lymphocytic leukemia (ALL); 28.5 % of the cultures (n = 47) corresponded to a positive nasal culture. *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* were the most isolated bacteria. During the first week of treatment, the positive cultures were the most frequently. All the samples isolated were sensitive to vancomycin or linezolid. It was established only the association between negative nasal cultures and negative peripheral blood cultures (p = 0.0005). Odds ratio for positive nasal cultures and the risk of bacteremia was 0.0269.
Conclusions: The frequency of the positive bacteria culture was low, with an adequate sensitivity measure. The presence of bacteria in nasal culture was not identified as a risk factor for the occurrence of bacteremia.

Keywords	Palabras clave
Leukemia	Leucemia aguda
Nasal mucosa	Mucosa nasal
Staphylococcus aureus	*Staphylococcus aureus*
Chemotherapy	Quimioterapia

Recibido: 03/09/2012 **Aceptado:** 18/02/2014

El *Staphylococcus aureus* es una bacteria grampositiva que coloniza la fosa nasal de forma persistente o intermitente y junto con el *Staphylococcus epidermidis* constituyen los gérmenes más frecuentes en pacientes hospitalizados, seguidos de otros colonizantes como las actinobacterias (*Propionibacterium* o *Corynebacterium*).[1] En población no enferma, la colonización por *Staphylococcus aureus* es variable. Karabiber *et al*.[2] registraron un porcentaje de hasta 31.5 %. La frecuencia de cepas meticilinorresistentes es baja, sin que se haya encontrado diferencias significativas entre el personal de salud y los pacientes ambulatorios (6 y 2.6 %, respectivamente).[3] Contrario a esto, Askarian *et al*.[4] reportaron una frecuencia de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilino de 5.3 %, en comparación con 25.7 % en el personal de salud. En ese estudio no se informó resistencia a vancomicina o linezolid. En pacientes con cirrosis hepática sometidos a trasplante hepático, Chang *et al*.[5] identificaron una frecuencia de colonización nasal de 46 y 18 % de cepas resistentes y cepas sensibles, respectivamente. En dicha serie, los pacientes colonizados mostraron una mayor frecuencia de infecciones sistémicas por *Staphylococcus aureus* en comparación con los no colonizados. En 9523 pacientes admitidos en Unidades de Cuidados Intensivos, Honda *et al*.[6] reportaron una frecuencia de 27.8 % de cepas resistentes. Existen pocos informes en pacientes con cáncer: Dossi *et al*.[7] reportaron una frecuencia de 21.2 %, sin encontrar relación con los episodios de neutropenia febril.

Debido a que una de las principales causas de falla al tratamiento es la sepsis relacionada con neutropenia febril,[8] el objetivo de este estudio fue establecer la importancia del aislamiento de gérmenes de la cavidad nasal y su relación con la presencia de bacteremia.

Métodos

Estudio retrospectivo, observacional, transversal, retrolectivo, de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda (linfoblástica o mieloblástica), sometidos a regímenes intensivos de quimioterapia entre marzo y diciembre del año 2011.

Durante las cuatro semanas que duró la inducción a la remisión, se obtuvieron cultivos semanales (nasales, sanguíneos, faríngeos, urinarios y de heces fecales).

[a]Servicio de Hematología, Hospital General de México
[b]Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México
[c]Servicio de Biología Molecular, Hospital General de México

Comunicación con: Christian Omar Ramos-Peñafiel
Teléfono: (55) 2240 5084
Correo electrónico: leukemiachop@hotmail.com

Resumen

Introducción: la colonización nasal por *Staphylcoccus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* es frecuente y se ha relacionado con bacteremia en huéspedes inmunocomprometidos. En la investigación que se presenta, los objetivos fueron determinar la frecuencia de cepas que colonizan la mucosa nasal en pacientes en tratamiento de leucemia aguda y su relación con los cultivos de sangre periférica.
Métodos: estudio retrospectivo, observacional, transversal, retrolectivo de cultivos nasales obtenidos durante cuatro semanas. La relación con los hemocultivos se estableció mediante χ^2; se calculó razón de momios.
Resultados: se estudiaron 67 casos, en su mayoría con leucemia linfoblástica aguda (n = 55). De 165 cultivos nasales, 28.5 % fue positivo (n = 47). Las principales bacterias identificadas fueron *Staphylcoccus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*. La primera semana de tratamiento fue el principal momento de aislamiento. Todas las cepas fueron sensibles a vancomicina o linezolid. Se estableció relación entre los cultivos nasales y los hemocultivos negativos (p = 0.0005). La razón de momios para los cultivos nasales positivos respecto a los hemocultivos y el riesgo de bacteremia fue de 0.0269 (IC 95 % = 0.0016, 0.4484).
Conclusiones: se aislaron pocas bacterias en la mucosa nasal, y la sensibilidad de estas a los antibióticos fue adecuada. La presencia de bacterias en la mucosa nasal no fue un factor de riesgo para la aparición de bacteremia.

Análisis estadístico

La estimación de la frecuencia de cultivos positivos se realizó mediante estadística descriptiva. Para establecer una relación causal entre las bacterias aisladas de cavidad nasal y las aisladas de sangre periférica, se utilizó estadística no paramétrica mediante χ^2. En un segundo análisis se estableció la razón de momios de un cultivo nasal positivo sobre el riesgo de un hemocultivo positivo. Se consideró un resultado significativo si se obtenía una $p \leq 0.05$ a un intervalo de confianza de 95 % (IC 95%).

Resultados

De marzo a diciembre de 2011 se estudiaron 67 pacientes con leucemia aguda, quienes iniciaron tratamiento intensivo en el Departamento de Hematología del Hospital General de México. El 82.1 % de los pacientes correspondió a leucemia linfoblástica aguda (n = 55) y 17.9 % a mieloblástica aguda (n = 12).

Del total, 86.6 % (n = 58) presentó aislamiento de alguna bacteria durante las cuatro semanas de estancia, solo 13.4 % (n = 9) se mantuvo sin desarrollo bacteriano. De 165 cultivos, 30 (18.2 %) se reportaron sin desarrollo bacteriano, en 72 (43.6 %) se aisló una bacteria grampositiva y en 63 (38.2 %) una gramnegativa.

Cultivos nasales

De los 165 cultivos, en 28.5 % se logró aislar gérmenes de la cavidad nasal (n = 47). En la primera semana de tratamiento se aislaron con mayor frecuencia (42.6 %), seguida de la segunda semana (23.4 %) y la tercera semana (17 %). Durante las dos primeras semanas de tratamiento se registraron 31 cultivos nasales positivos. La frecuencia de los diferentes gérmenes aislados se describe en el cuadro I y la sensibilidad antibiótica de las principales cepas aisladas se describe en el cuadro II.

Relación entre cepas de cavidad nasal y de sangre

La prueba de χ^2 de Pearson para determinar la asociación entre los cultivos nasales y el resultado del cultivo de sangre periférica mostró una p = 0.000 (IC 95 %) respecto a los cultivos nasales negativos (en 72 % se obtuvieron cultivos nasales y hemocultivo negativos). Con el análisis de correlación se obtuvieron valores semejantes (p = 0.000, IC 95 %). Al estimar la razón de momios de la presencia de un cultivo nasal positivo sobre el riesgo de un cultivo positivo en sangre periférica se obtuvo un valor de 0.0269 (IC 95 % = 0.0016, 0.4484).

Discusión

El objetivo principal de este estudio fue determinar la frecuencia de los principales gérmenes aislados de

Cuadro I Principales bacterias aisladas en cultivos nasales de pacientes con leucemia aguda

Germen	*n*	%
Acinetobacter baumanni	1	2.1
Escherichia coli	1	2.1
Staphylococcus aureus	9	19.1
Staphylococcus epidermidis	28	59.7
Staphylococcus haemolyticus	5	10.7
Staphylococcus hominis	2	4.2
Streptococcus pyogenes	1	2.1
Total	47	100.0

Cuadro II Sensibilidad en porcentaje de los principales gérmenes aislados de la cavidad nasal de pacientes con leucemia aguda

Agente	*S. epidermidis*	*S. haemolyticus*	*S. aureus*
Vancomicina	94	100	100
Linezolid	100	100	100
Moxifloxacino	62	100	54
Tetraciclina	48	100	83
Cefotetan	0	0	0
Imipenem	0	0	0
Amikacina	0	0	0
Meropenem	0	0	0
Levofloxacino	8	8	16
Piperacilina/tazobactam	0	0	0
Trimetroprim	21	21	58
Ceftazidima	0	0	0
Ticarcilina	0	0	0
Cefepime	0	0	0
Gentamicina	0	0	8
Aztreonam	0	0	0
Ceftriaxona	5	0	0
Ciprofloxacino	8	0	6
Synercid	45	25	33
Ampicilina	67	0	16
Clindamicina	10	25	16
Eritromicina	21	21	8
Rifampicina	46	75	58
Amoxicilina	11	0	25
Cefotaxima	0	0	0

la cavidad nasal en pacientes portadores de leucemia aguda y si existía relación con el aislamiento de una misma bacteria en sangre periférica. La flora aislada fue semejante a la aislada en pacientes con otros estados de inmunodepresión. Al igual que en la población en general, las cepas más frecuentes fueron *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*. Como lo esperábamos, el principal momento de aislamiento fue al ingreso y después de la segunda semana se detectó un pequeño porcentaje de bacterias gramnegativas. En cuanto a la sensibilidad antibiótica, todos los *Staphylococcus* aislados fueron sensibles, tanto a linezolid como a vancomicina, por lo que la resistencia bacteriana de estas cepas aún no es una limitante para erradicarlas.

Como se mencionó, existen pocos estudios en pacientes con cáncer para determinar la frecuencia de cultivos positivos y su relación con el tipo de tratamiento o con otro tipo de cultivos, a diferencia de la enfermedad renal crónica, las afecciones cardiacas y la diabetes, en las cuales la colonización por *Staphylococcus aureus* se ha relacionado con mayor riesgo para el desarrollo de bacteremia.[9,10]

La inmunodepresión es un factor constante para el riesgo de colonización nasal. En 1976, Plaut *et al*.[11] reportaron una frecuencia de *Staphylococcus aureus* en 36 pacientes, asociándolo principalmente a la descontaminación. Respecto a otros estados de inmunodepresión, Nguyen *et al*.[12] describieron una prevalencia de 34 % en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; 38 % de esa proporción fue portador persistente y 62 %, intermitente. El 85 % de los pacientes colonizados contó con una cifra de linfocitos < 100 células/mm^3.

A diferencia de estos reportes, en nuestra investigación la frecuencia de cultivos positivos fue inferior a la esperada. Tampoco logramos establecer una asociación o que su presencia fuese un factor de riesgo para el aislamiento de bacterias en sangre periférica. En cuanto a la sensibilidad a los antibióticos, todas las cepas fueron sensibles a vancomicina y linezolid, si bien se identificó que la aparición de cepas meticilinorresistentes, con sensibilidad intermedia a vancomicina, apunta a constituirse en un problema emergente, principalmente en los pacientes en condición crítica.[13] El uso indiscriminado de antibióticos, la presencia de patologías crónicas y el uso de sondas percutáneas son los principales factores para el desarrollo de cepas resistentes.[14]

Aún no está claro el papel de la erradicación de las cepas de *Staphylococcus aureus* en pacientes oncológicos que serán sometidos a un régimen intensivo de quimioterapia. Por su parte, Ammerlaan *et al.*[15] describieron la eficacia de la administración del ungüento de mupiricina y el aseo con jabón de clorohexidina para eliminar cepas resistentes, medidas con las que logró una tasa de erradicación de 60 %.

Conclusiones

En este estudio se observó una frecuencia menor a la esperada de colonización nasal en pacientes con leucemia sometidos a quimioterapia. La sensibilidad a vancomicina y linezolid de los agentes aislados fue constante. No se encontró una relación directa entre la presencia de un cultivo nasal positivo o el aislamiento de dicho germen en sangre periférica, por lo que no se pudo identificar como un factor de riesgo.

Es necesario continuar con ensayos que determinen si la erradicación de cepas resistentes en pacientes que recibirán quimioterapia o trasplante de progenitores hematopoyéticos es de utilidad.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Frank DN, Feazel LM, Bessesen MT, Price CS, Janoff EN, Pace NR. The human nasal microbiota and Staphylococcus aureus carriage. PLoS One. 2010;5(5):e10598. Disponible en http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournalpone.0010598
2. Karabiber N. Staphylococcus aereus nasal carriage in the normal population and hospital laboratory personnel. Mikrobiyol Bul. 1991;25(2):187-91.
3. Cesur S, Cokça F. Determination of nasal carriage rates of methicillin resistant Staphylococcus aureus in hospital personnel and in the community. Mikrobiyol Bul. 2002;36(3-4):247-52.
4. Askarian M, Zeinalzadeh A, Japoni A, Alborzi A, Memish ZA. Prevalence of nasal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and its antibiotic susceptibility pattern in healthcare workers at Namazi Hospital, Shiraz, Iran. Int J Infect Dis. 2009; 13(5):e241-7.
5. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Staphylococcus aureus nasal colonization in patients with cirrhosis: Prospective assessment of association with infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 1998;19(5):328-32.
6. Honda H, Krauss MJ, Coopersmith CM, Kollef MH, Richmond AM, Fraser VJ, et al. Staphylococcus aureus nasal colonization and subsequent infection in intensive care unit patients: Does methicillin resistance matter? Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31(6):584-91.
7. Dossi C MT, Zepeda F G, Ledermann D W. Nasal carriage of Staphylococcus aureus in a cohort of children with cancer. Rev Chilena Infectol. 2007;24(3):194-8.
8. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, Lemiale V, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. Crit Care Med. 2012;40(1):43-9.
9. Maamoun HA, Soliman AR, El Sherif R. Carriage of Staphylococcus aureus in the nose of patients on regular dialysis treatment using hemodialysis catheters. Hemodial Int. 2011;15(4):563-77.
10. Del Rio A, Cervera C, Moreno A, Moreillon P, Miró JM. Patients at risk of complications of Staphylococcus aureus bloodstream infection. Clin Infect Dis. 2009;48 Suppl 4:S246-53.
11. Plaut ME, Palaszynski F, Bjornsson S, Yates JW, Henderson ES. Staphylococcal bacteremia in a “Germ-free” unit. Arch Intern Med. 1976;136(11):1238-40.
12. Nguyen MH, Kauffman CA, Goodman RP, Squier C, Arbeit RD, Singh N, Wagener MM, et al. Nasal carriage of and infection with Staphylococcus aureus in HIV-infected patients. Ann Intern Med. 1999;130(3): 221-5.
13. Solberg CO. Spread of Staphylococcus aureus in hospitals: Causes and prevention. Scand J Infect Dis. 2000;32(6):587-95.
14. Lu SY, Chang FY, Cheng CC, Lee KD, Huang YC. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus nasal colonization among adult patients visiting emergency department in a medical center in Taiwan. PLoS One. 2011;6(6):e18620. Disponible en http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0018620
15. Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Berkhout H, Buiting A, de Brauwer EI, van den Broek PJ, et al. Eradication of carriage with methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Effectiveness of a national guideline. J Antimicrob Chemother. 2011;66(10):2409-17.

Respuesta molecular con terapia triple en pacientes con leucemia mieloide crónica

José Luis López-Arroyo,[a] Héctor Joel Rico-Ramos,[a]
Mireya Leticia Portillo-García[a]

Molecular response with triple therapy in patients with chronic myeloid leukemia

Background: Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative disorder which results from the translocation t(9;22)(q34;q11). Imatinib mesylate is an inhibitor of kinase tyrosine that has proved to be useful in patients with chronic myeloid leukemia. Our aim was to evaluate the major molecular response to 12 months with triple therapy, analyze the evolution of these patients, and the hematological and non-hematological toxicity.
Methods: It was performed a longitudinal study in patients with diagnosis of chronic myeloid leukemia who were treated with sequential triple therapy: Pegylated interferon alpha 2a (90 μg/week for four weeks) + imatinib (800 mg a day for 30 days) + cytarabine (20 mg/m^2 from day 1 to 10). Molecular and hematologic responses at 12 months of treatment were analyzed.
Results: Thirty eight patients with chronic myeloid leukemia were eligible; the mean age was 43.4 years and the medians of hemoglobin levels, leukocyte and platelet counts at diagnosis were 10 g/dL (5.1 to 16.0 g/dL), 208 000/ L^3 (10 600 to 529 000/ L^3) and 573 500/ L^3 (130 000 to 4 272 000/ L^3), respectively. According to the Sokal score, 68.4 % had low risk, 26.3 % intermediate and 5.3 % high risk.
Conclusions: The hematologic response was similar to that reported in the IRIS study, but the molecular response was greater in more cases. The adverse hematological effects grades 3-4 and non-hematological were significative: 45 % and 87 %, which forces to continous monitoring. The combination of interferon alpha 2a, cytarabine and a high-dose of imatinib induced the major molecular response, of 68.4 %, at 12 months.

Keywords	Palabras clave
Chronic myelogenous leukemia	Leucemia mielógena crónica
BCR-ABL positive	BCR-ABL positiva
Interferons	Interferones
Cytarabine	Citarabina

Recibido: 13/05/2013 **Aceptado:** 27/01/2014

La leucemia mieloide crónica es un trastorno mieloproliferativo resultado de la translocación t(9;22)(q34;q11), denominada cromosoma Filadelfia.[1] El resultado molecular de esta alteración es el gen de fusión BCR-ABL, oncogen que activa la tirosina cinasa con capacidad de leucemogénesis

El mesilato de imatinib es un potente inhibidor de la tirosina cinasa Abelson del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y del gen relacionado con Abelson, al bloquear la interacción del trifosfato de adenosina con estas proteínas y evitar su capacidad de fosforilación y la activación de más proteínas.[2] La dosis recomendada para pacientes con leucemia mieloide en fase crónica es de 400 mg/día.[3] En el estudio International Randomized Study of Interferon vs. STI571 (IRIS)[4] se reportaron tasas de respuestas hematológica completa y molecular mayor de 95 y 39 %, respectivamente, a los 12 meses de tratamiento. Con dosis superiores a 800 mg/día de imatinib se ha observado una respuesta molecular mayor en 56 % de los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase temprana y grado Sokal intermedio.[5] La combinación de 400 mg de imatinib + interferón pegilado alfa 2a produce 57 % de respuesta molecular mayor y alta prevalencia de efectos secundarios.[6]

El objetivo de este estudio fue evaluar la respuesta molecular mayor a los 12 meses de aplicar un triple esquema terapéutico, así como analizar la evolución de los pacientes y la toxicidad general y hematológica.

Métodos

Estudio observacional longitudinal iniciado en 2003 en el Hospital General de Zona 35 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Ciudad Juárez, Chihuahua, realizado en pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica establecido por parámetros clínicos, de laboratorio y citogenéticos (cromosoma Filadelfia), que recibieron triple esquema secuencial: 90 μg de interferón pegilado alfa 2a subcutáneo/semana por cuatro semanas + 800 mg de imatinib oral/día por 30 días + 20 mg/m^2 de superficie corporal de citarabina subcutánea del día 1 al 10. Se analizó las respuestas hematológica y molecular a los 12 meses de tratamiento. Se definió respuesta molecular mayor con una lectura del rearreglo BCR-ABL < 0.10 % y respuesta molecular completa con transcriptos indetectables.

[a]Servicio de Hematología, Hospital General de Zona 35, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Juárez, Chihuahua, México

Comunicación con: José Luis López-Arroyo
Correo electrónico: lpzarroyo@hotmail.com

Resumen

Introducción: la leucemia mieloide crónica es un trastorno mieloproliferativo provocado por la traslocación t(9;22)(q34;q11). El mesilato de imatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa útil en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. El objetivo de este estudio fue evaluar la respuesta molecular mayor a los 12 meses con esquema terapéutico triple, analizar la evolución de los pacientes, así como la toxicidad general y la hematológica.
Métodos: estudio observacional longitudinal en pacientes con leucemia mieloide crónica, tratados con interferón pegilado alfa 2a subcutáneo (90 μg/semana por cuatro semanas) + imatinib oral (800 mg/día por 30 días) + citarabina subcutánea (20 mg/m^2 de superficie corporal del día 1 al 10). Se analizaron las respuestas hematológica y molecular a los 12 meses.
Resultados: se trataron 38 pacientes con leucemia mieloide crónica con edad media de 43.4 años. Los niveles de hemoglobina, leucocitos y plaquetas al diagnóstico fueron de 10 g/dL (5.1 a 16 g/dL), 208 000/ L^3 (10 600 a 529 000/ L^3) y 573 500/ L^3 (130 000 a 4 272 000/ L^3), respectivamente. Según la escala Sokal, 68.4 % tuvo bajo riesgo, 26.3 % intermedio y 5.3 % riesgo alto.
Conclusiones: la respuesta hematológica fue semejante a la del estudio IRIS. Se obtuvo una respuesta molecular mayor en mayor proporción de casos. Los efectos secundarios hematológicos grados 3 y 4 y no hematológicos fueron significativos: 45 y 87 %, lo que obliga al monitoreo continuo. La combinación de interferón alfa 2a, citarabina e imatinib a dosis altas indujo la remisión molecular mayor a los 12 meses en 68.4 % de los casos.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS versión 20 y se obtuvieron medidas descriptivas y de frecuencia.

Resultados

De 54 pacientes fueron elegibles 38, 50 % fue del sexo masculino; la media de edad fue de 43.4 años (rango de 17 a 71 años). Los niveles de hemoglobina, leucocitos y plaquetas al diagnóstico fueron de 10 g/dL (5.1 a 16 g/dL), 208 000/ L^3 (10 600 a 529 000/ L^3) y 573 500/ L^3 (130 000 a 4 272 000/ L^3), respectivamente. Por grupo de riesgo de Sokal se observó que 68.4 % tuvo riesgo bajo, 26.3 % riesgo intermedio y 5.3 % riesgo alto. Los pacientes recibieron tratamiento durante 24 semanas (12 a 32 semanas) en el primer año, con una dosis promedio de imatinib de 355 mg/día en los 12 meses de evaluación.

Respuestas hematológica y molecular

De los 38 pacientes incluidos en el estudio, al año de tratamiento se obtuvo respuesta hematológica completa en 97.4 % y respuesta molecular mayor en 68.4 % (cuadro I). De los 26 pacientes con respuesta molecular mayor a los 12 meses de tratamiento, en 12 (46.2 %) se obtuvo una respuesta molecular completa con una media de seguimiento de 59.5 meses (18 a 108 meses); 10 pacientes (38.4 %) continuaron con respuesta molecular mayor. La media de seguimiento fue de 40.8 meses (12 a 84 meses). Cuatro pacientes perdieron la respuesta molecular mayor aproximadamente a los 41.2 meses (24 a 96 meses). De los pacientes con respuesta molecular completa, se suspendió el tratamiento en cuatro (en tres de forma electiva), los cuales continuaron con transcriptos indetectables, con una media y mediana de seguimiento de 24.7 y seis meses, respectivamente (figura 1).

Cuadro I Respuesta a triple esquema* a 12 meses en 38 pacientes con leucemia mieloide crónica

	n	%
Respuesta hematológica completa	37	97.4
Respuesta molecular mayor	26	68.4
Riesgo según el sistema de Sokal		
Bajo	17	68.4
Intermedio	7	26.3
Alto	2	5.3

*Interferón pegilado alfa 2a subcutáneo + imatinib oral + citarabina subcutánea

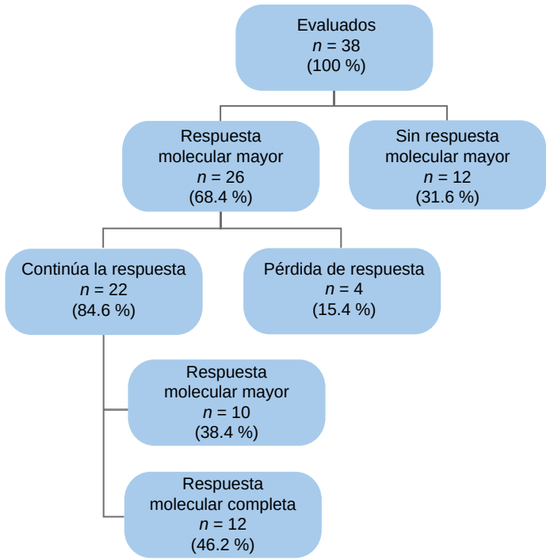


Figura 1 Respuesta molecular en 38 pacientes con leucemia mieloide crónica que recibieron triple esquema

Cuadro II Frecuencia de pacientes con leucemia mieloide crónica que presentaron toxicidad hematológica (n = 38)

Grado de toxicidad*	*n*	%	% válido	% acumulado
1	14	36.8	36.8	36.8
2	7	18.5	18.5	55.3
3	13	34.2	34.2	89.5
4	4	10.5	10.5	100.0
Total	38	100.0	100.0	—

*Clasificación de la Organización Mundial de la salud

Toxicidad

Un 44.7 % de los pacientes presentó toxicidad hematológica grado 3 o 4 (cuadro II), lo que obligó al diferimiento de los ciclos de la terapia. El 87 % presentó algún tipo de evento adverso no hematológico: síntomas gastrointestinales (50 %), dolor óseo (39 %) y transaminasemia (26 %). Casi una tercera parte de los pacientes (34 %) presentó tres o cuatro eventos secundarios simultáneos relacionados con el tratamiento (cuadro III).

Cuadro III Eventos adversos no hematológicos en 38 pacientes con leucemia mieloide crónica

	n	%
Gastrointestinales*	19	50
Dolor óseo	15	39
Transaminasemia†	10	26
Cutáneos (sarpullido, prurito)	9	24
Edema††	7	18
Infecciones&	7	18
Del sistema nervioso central (mareo, cefalea)	6	16
Ninguno	5	13
Fiebre	2	5
Calambres	1	3
Psiquiátricos (ansiedad, depresión)	1	3

*Nausea, vómito, dolor abdominal o diarrea
†Incremento de por lo menos 1.5 veces el valor normal superior
††Generalizado, facial, orbital o superficial
&Neumonía, infección de vías urinarias, gastroenteritis, celulitis

Discusión

El mesilato de imatinib es un antineoplásico inhibidor selectivo de la tirosina cinasa, producto de la proteína quimérica BCR-ABL, que cambió el panorama terapéutico de la leucemia mieloide crónica. Este fármaco fue aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica en el año 2001. La eficacia de 400 mg/día de imatinib se demostró en el estudio IRIS, que reportó a los 18 meses de tratamiento respuesta hematológica en 97 % de los pacientes, citogenética superior en 87 %, así como respuesta molecular mayor en 39 % a los 12 meses de tratamiento,[4,7] con pocos efectos secundarios no hematológicos severos.

Evidencia *in vitro* demuestra la sinergia de los efectos antiproliferativos en líneas celulares BCR-ABL positivas de la combinación imatinib + interferón + citarabina.[8] Con la combinación de interferón alfa 2b + dosis estándar de imatinib se ha identificado respuesta molecular al año en 48 % de los pacientes que la recibieron.[9] Gardembas *et al.*[10] informaron que al año, la combinación de 400 mg/día de citarabina + imatinib indujo una respuesta citogenética completa en 70 % de 30 pacientes evaluados y toxicidad hematológica grados 3 y 4 en 53 %.

En el grupo de pacientes analizados observamos una respuesta hematológica semejante a la descrita en el estudio IRIS, sin embargo, se alcanzó una respuesta molecular mayor en más casos a los 12 meses de tratamiento (68.4 % comparado con 39 %), lo cual tiene importancia en el pronóstico a largo plazo de acuerdo con lo expuesto por Hughes *et al.*,[7] quienes afirman que los pacientes que logran una respuesta molecular mayor a los 12 meses tienen una supervivencia libre de enfermedad de 84 % a los 84 meses de seguimiento, lo cual también se refleja a largo plazo.[11]

Al considerar el total de los pacientes evaluados (n = 38), se obtuvo 58 % de respuesta molecular mayor o completa prolongada y que únicamente 11 % suspendiera el esquema de triple terapia.

Los efectos secundarios hematológicos grados 3 y 4 y no hematológicos fueron significativos: se presentaron en 45 y 87 %, respectivamente. Lo anterior obliga a un monitoreo estrecho de los pacientes.

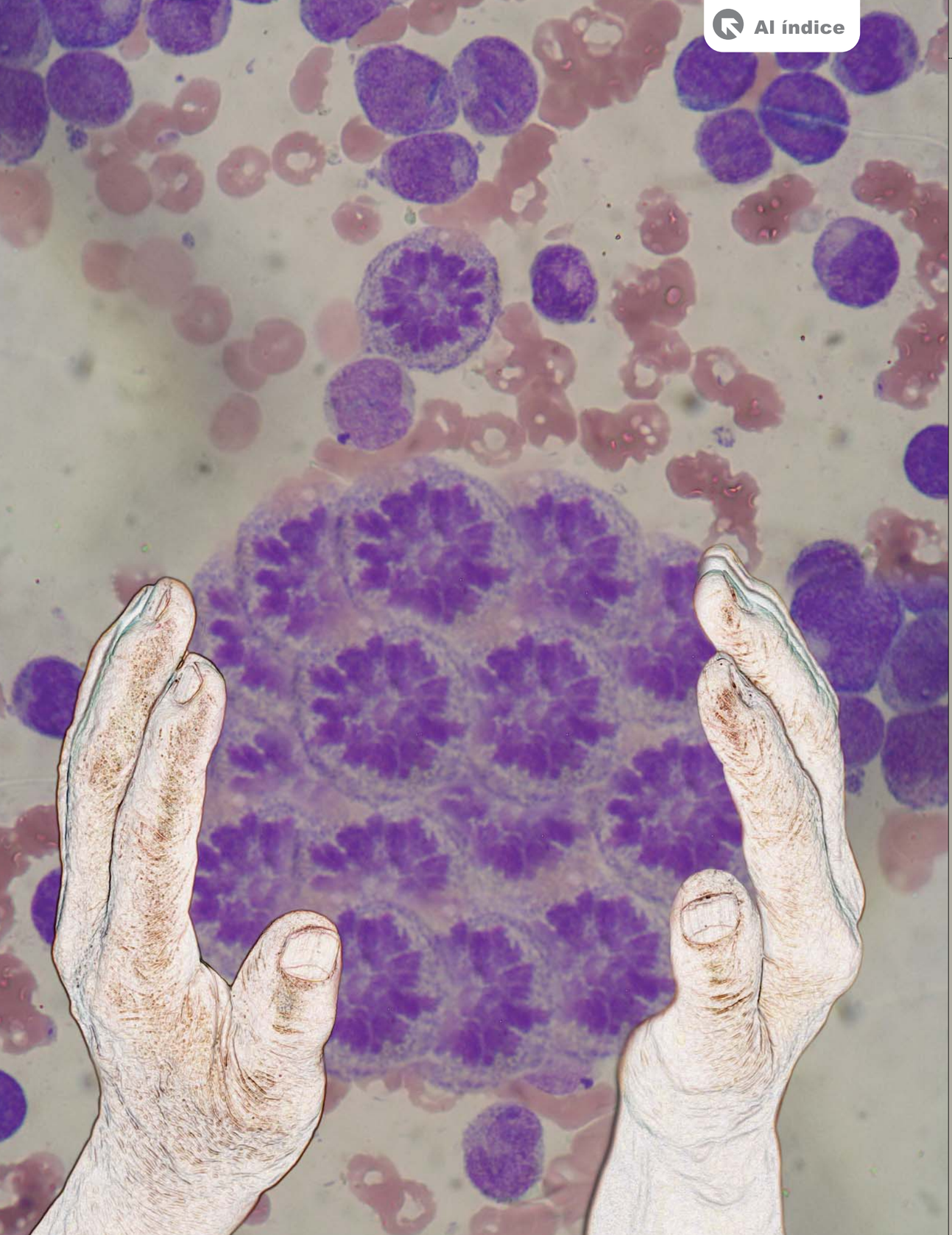
Conclusiones

La combinación de interferón alfa 2a + citarabina + imatinib a dosis altas indujo remisión molecular mayor en 68.4 % de los pacientes a los 12 meses de tratamiento, sin diferencia significativa por grupos de riesgo Sokal. También se obtuvo persistencia de la respuesta molecular a largo plazo en 84.6 % de los pacientes y negativización de los transcriptos (respuesta molecular completa) en 46.2 % a los cinco años de seguimiento. Únicamente cuatro pacientes (tres en forma electiva) suspendieron el tratamiento, sin evidencia de recaída molecular durante el seguimiento a seis meses. La pérdida de la respuesta molecular se observó en 15.4 % de los casos. La toxicidad hematológica se presentó con una frecuencia semejante a la informada en la literatura: en 44.7 % fue grados 3 y 4. Se observaron efectos adversos generales en 87 % de los pacientes, principalmente de tipo gastrointestinal. En forma global, con la triple terapia utilizada se obtuvo 58 % de respuesta molecular a largo plazo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: Biology and therapy. Ann Intern Med. 1999;131:207-19.
2. Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, Miller WT, Clarkson B, Kuriyan J. Structural mechanism for STE-571 inhibition of Abelson tyrosin kinase. Science. 2000;(5486):1938-42.
3. Góngora-Biachi RA, Selva-Pallares JE, Gómez-Almaguer D, Meillón-García L, Vela-Ojeda J, Espinosa-Larrañaga F. Declaración mexicana de posición para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Rev Hematol. 2005;6(Supl 2):S1-14.
4. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003;348(11):994-1004.
5. Castagnetti F, Palandri F, Amabile M, Testoni N, Luatti S, Soverini S, et al. Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk myeloid leukemia patients in early chronic phase: A phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party. Blood. 2009;113 (15):3429-34.
6. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, Maloisel F, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;363(26):2511-21.
7. Hughes TP, Kaeda J, Brandford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003;349(9): 1423-32.
8. Thiesing JT, Ohno J, Kolibaba KS, Druker BJ. Efficacy of STI571, an Abl tyrosine kinase inhibitor, in conjunction with other antileukemic agents against BCR-ABL-positive cells. Blood. 2000;96 (9);3195-9.
9. Baccaranni M, Martinelli G, Rosti G, Trabacchi E, Testoni N, Bassi S, et al. Imatinib and pegylated human recombinant interferon-alpha 2b in early chronic-phase chronic myeloid leukemia. Blood. 2004;104 (13):4245-51.
10. Gardembas M, Rousselot P, Tulliez M, Vigier M, Buzyn A, Rigal-Huguet F, et al. Results of a prospective phase 2 study combing imatinib mesylate and cytarabine for the treatment of Philadelphia-positive patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Blood. 2003;102(13):4298-305.
11. Hughes TP, Hochhaus A, Brandford S, Müller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognosis significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: An analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). Blood. 2010;11(19): 3758-65.



Al índice

Respuesta a inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica

Armando Ibarra-Hernández,[a]
Lluvia Sugey Sosa-Quintero,[a]
Oscar Miguel Garcés-Ruiz,[a]
Lilia Beatriz Aguilar-López,[a]
Benjamín Rubio-Jurado,[a]
Arturo Vega-Ruíz[a]

Response to treatment with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia

Background: Chronic myeloid leukemia represents 15 % of all the leukemias in adults. With the introduction of tyrosine kinase inhibitors, overall survival at 10 years is 80-90 %. The objective was to describe the epidemiology, complete cytogenetic response and major molecular response with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia.
Methods: It was performed a descriptive cross-sectional study of patients with chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive in treatment with tyrosine kinase inhibitors.
Results: The sample included 54 patients with a mean age of 41 years; 78 % of patients were in chronic phase, and in 8 % of patients were identified complex karyotype at diagnosis. All patients received imatinib as first-line treatment. We identified mutations in 8 %. The patients with primary or secondary resistance (30%) received second-generation tyrosine kinase inhibitors as a second-line therapy. Of 35 patients treated with imatinib, 23 had complete cytogenetic response, 23 had major molecular response, and 16 had loss of response to treatment. Of nine patients treated with nilotinib, two presented complete cytogenetic response, two major molecular response, and five loss of response to treatment. Of seven patients treated with dasatinib, two had complete cytogenetic response, two major molecular response, and four loss of response to treatment.
Conclusions: of patients studied, 30 % was resistant to imatinib, 52 % achieved a complete cytogenetic response, and 42 % major molecular response. The use of second generation tyrosine kinase inhibitors led to obtain a complete cytogenetic and major molecular response in fewer time.

Keywords
BCR-ABL positive chronic myelogenous leukemia
Protein-tyrosine kinases
Molecular mechanisms of pharmacological action

Introducción: la leucemia mieloide crónica representa 15 % de las leucemias en los adultos. Con los inhibidores de la tirosina cinasa, la sobrevida a 10 años es de 80 a 90 %. El objetivo de esta investigación fue describir las características epidemiológicas, respuesta citogenética completa y respuesta molecular mayor con inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica.
Métodos: se realizó un estudio transversal descriptivo de los expedientes clínicos de pacientes con leucemia mieloide crónica positivos a cromosoma Filadelfia que fueron sometidos a tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa.
Resultados: se incluyeron 54 pacientes; la edad media fue de 41 años, 78 % estaba en fase crónica y en 8 % se detectaron cariotipos complejos al diagnóstico. Todos recibieron imatinib como tratamiento de primera línea. Se identificaron mutaciones en 8 % de los pacientes. Los pacientes con resistencia primaria o secundaria (30 %) recibieron inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación como tratamiento de segunda línea. De 35 pacientes tratados con imatinib, 23 presentaron respuesta citogenética completa, 23 respuesta molecular mayor y 16, pérdida de respuesta. De nueve pacientes tratados con nilotinib, dos presentaron respuesta citogenética completa, dos respuesta molecular mayor y cinco, pérdida de respuesta. De siete pacientes tratados con dasatinib, dos presentaron respuesta citogenética completa, dos respuesta molecular mayor y cuatro, pérdida de respuesta.
Conclusiones: 30 % de los pacientes presentó resistencia, 52 % alcanzó una respuesta citogenética completa con imatinib y 42 % una respuesta molecular mayor. El uso de inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación permite alcanzar respuestas citogenética completa y molecular mayor en menor tiempo.

Palabras clave
Leucemia mielógena crónica BCR-ABL positiva
Proteínas tirosina quinasas
Mecanismos moleculares de acción farmacológica

[a]Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Armando Ibarra-Hernández
Teléfono: (33) 3617 0060, extensión 31559
Correo electrónico: arman2mil@hotmail.com

Recibido: 03/05/2013 **Aceptado:** 27/01/2014

La leucemia mieloide crónica es una neoplasia mieloproliferativa que representa 15 % de las leucemias en el adulto.[1] Su patogénesis es la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, llamada cromosoma Filadelfia, que genera la oncoproteína BCR-ABL con actividad tirosina cinasa, que promueve el crecimiento y la replicación celular no controlada con disminución de la apoptosis. La edad promedio de presentación es de 67 años en países industrializados, sin embargo, en los países en desarrollo se presenta hasta 10 años antes de esa edad.[2] Afecta a cualquier grupo de edad. El diagnóstico consiste en confirmar el cromosoma Filadelfia por citogenética convencional o la detección de BCR-ABL por reacción en cadena de la polimerasa o hibridación fluorescente *in situ*.

Con la introducción de los inhibidores de tirosina cinasa, la supervivencia global a 10 años es de 80 a 90 %. Los inhibidores de tirosina cinasa disponibles son efectivos en la mayoría de los pacientes. En el estudio IRIS,[3] con imatinib se obtuvo respuesta citogenética mayor a 18 meses en 87 % de los pacientes con diagnóstico *de novo* en fase crónica. Si bien se ha descrito resistencia a imatinib,[4] los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación son efectivos hasta en 50 % de los pacientes que la presentan.[5]

El objetivo de esta investigación fue describir las características epidemiológicas, respuesta citogenética y molecular con los inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados en el Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, Jalisco.

Cuadro I Características generales de 54 pacientes con leucemia mieloide crónica

Edad en años ($\bar{x}$)		
Hombres	44	
Mujeres	39	
	n	%
Sexo		
Masculino	24	44
Femenino	30	56
Grado Sokal		
Bajo	10	18
Medio	9	16
Alto	11	20
Dato no disponible	24	46
Fase de la enfermedad		
Crónica	42	78
Acelerada	12	22
Blástica	0	0
Esplenomegalia	42	40
Cariotipos complejos*	4	8
Mutaciones†	4	8
Tratamiento		
ITC primera generación	35	65
ITC segunda generación	16	30
Trasplante	3	5

*46 XX t (3:9:22); 46 XY der (2) inv (2) t (2;9;22) t(3:21); 46 XY t (9:22); 46XY t (X:10); 46 XY t (3 del [der 9] t [9:22]); 47 XY +8
†2 ABL, inserción nucleótido 35 ABL, M244V ABL, E255V07
ITC = inhibidores de tirosina cinasa

Métodos

Se realizó un estudio transversal descriptivo en el que se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con leucemia mieloide crónica positivos a cromosoma Filadelfia, en tratamiento hasta el 31 de diciembre de 2012. Se observó la respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa de primera y segunda generación (imatinib, nilotinib y dasatinib).

Resultados

En el cuadro I se describen las características generales de los 54 pacientes. La media de edad fue de 41 años y la relación mujer:hombre fue de 1.25:1. Todos los pacientes iniciaron tratamiento con imatinib. La mayoría (78 %) estaba en fase crónica. Al diagnóstico se identificaron cariotipos complejos en 8 % de los pacientes. En el curso del tratamiento se identificaron mutaciones en 8 % de la muestra.

De los 54 pacientes estudiados, tres fueron programados para trasplante. De los restantes, 35 continuaron con imatinib y 16 (30 %) requirieron inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación como tratamiento de segunda línea, por resistencia al imatinib (cuadro II).

De los 35 pacientes que continuaron con imatinib, 23 presentaron respuesta citogenética completa, 23 respuesta molecular mayor y 16, pérdida de respuesta al tratamiento. De nueve pacientes tratados con nilotinib, dos presentaron respuesta citogenética completa, dos respuesta molecular mayor y cinco, pérdida de respuesta al tratamiento. De siete pacientes tratados con dasatinib, dos presentaron respuesta citogenética completa, dos respuesta molecular mayor y cuatro, pérdida de respuesta al tratamiento.

Conclusiones

La introducción de imatinib ha revolucionado el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y ha estimulado la búsqueda de compuestos químicos que tengan efectividad por su acción molecular en otros tipos de tumores. También ha favorecido el desarrollo de otros inhibidores, que en la actualidad siguen en estudio.[6,7]

Más de 90 % de los pacientes en fase crónica después de falla terapéutica con el interferón y 100 % de quienes han utilizado imatinib como terapia de primera línea, han logrado respuesta hematológica completa con 400 mg diarios. Comparado con los regímenes basados en interferón e hidroxiurea, el imatinib ha demostrado un alto nivel de eficacia debido a un número menor de reacciones adversas. Con su uso se logran remisiones hematológicas más duraderas que con los tratamientos convencionales.[8-10]

Aproximadamente 70 % de los pacientes que reciben imatinib como tratamiento de primera línea alcanzan respuesta citogenética completa y 40 %, respuesta molecular mayor a los 12 meses. En nuestra población, 52 % de los pacientes alcanzó una respuesta citogenética completa y 42 % una respuesta molecular mayor con los inhibidores de tirosina cinasa; los de segunda generación se utilizan como segunda opción si existe falla a tratamiento con imatinib. En los pacientes con resistencia a inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación, esta fue ocasionada por las mutaciones para ABL y la presencia de cariotipos complejos.[11]

El 30 % de los pacientes presentó resistencia a imatinib, la cual se ha observado hasta en 25 % de los pacientes tratados con este fármaco. Las respuestas citogenética y molecular temprana, evaluadas a los tres meses de iniciado el tratamiento, se relacionan con mejores tasas de supervivencias global y libre de enfermedad.[11] En nuestro hospital, por costo-beneficio los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación se reservan para los pacientes con resistencia primaria o secundaria a imatinib. También se ha descrito que la dosis escalada de imatinib a 800 mg diarios es una buena opción en pacientes con respuestas subóptima.[12] Los seguimientos citogenético y molecular no son óptimos debido a la variable disponibilidad de los mismos en las unidades hospitalarias. El acceso limitado a estudios y medicamentos afecta la forma de tratar a los pacientes.

Cuadro II Respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa de primera y segunda generación

Fármaco	Pacientes		RCC	RMM	Pérdida de respuesta
	n	%	*n*	*n*	*n*
Imatinib	35	68	23	23	16
Nilotinib	9	18	2	2	5
Dasatib	7	14	2	2	4

RCC = respuesta citogenética completa, RMM = respuesta molecular mayor

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Chronic myelogenous leukemia. V. 3. Washington, USA: National Comprehensive Cancer Network; 2013.
2. Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga LC. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase crónica: una perspectiva mexicana. Rev Hematol Mex. 2011;12 (4):267-75.
3. O´Brian S, Guilhot F, Larson R, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003;348(11):994-1004.
4. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 2006;354(24):2542-51.
5. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome positive leukemias. N Engl J Med. 2006;354(24):2531-41.
6. Verweij J, Judson I, van Oosterom A. STI571: A magic bullet? Eur J Cancer. 2001;37(5):1816-9.
7. Carella A, Beltrami G, Corsetti MT. Autografting in chronic myeloid leukemia. Sem Hematol. 2003;40 (1):72-8.
8. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM. Practical management of patients with chronic myeloid. Leukemia receiving imatinib. J Clin Oncol. 2003;21(8):1637-47.
9. Cortés J, Giles F, O'Brien S, Thomas D, García-Manero G, Ríos MB, et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. Blood. 2003;102(1):83-6.
10. Marín D, Goldman JM, Olavarría E, Apperley JF. Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. Blood. 2003;102(7):2702-03.
11. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). Leukemia. 2012;26(9);2096-102.
12. Kantarjian HM, Guilhot F, O'Brien SG, Mone M, Rudoltz M, Larson RA, et al. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. Cancer. 2009;115(3):551-60.

Metformina adicionada a la quimioterapia contra la leucemia linfoblástica aguda

Christian Omar Ramos-Peñafiel,[a,b] Carlos Martínez-Murillo,[a]
Adrián Santoyo-Sánchez,[c] Fiacro Jiménez-Ponce,[c] Etta Rozen-Fuller,[a]
Juan Collazo-Jaloma,[a] Irma Olarte-Carrillo,[b] Adolfo Martínez-Tovar[b]

Effect of metformin addition to an acute lymphoblastic leukemia chemotherapy treatment

Background: Recently it has been reported a benefit effect with the use of metformin in patients with malignant disease. Our objective was to evaluate the effect of adding metformin to chemotherapy regimen over the percentage of early relapse in acute lymphoblastic leukemia.
Methods: A prospective, longitudinal and experimental study was performed in patients with de novo acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Hospital General de México. They were divided in two groups: first group received chemotherapy + metformin (850 mg three times a day); second group only received standard chemotherapy. The sample was randomized 3:1 in favor of the second group.
Results: 93 patients were included (73 treated with chemotherapy + metformin and 20 received standard chemotherapy), with 303 ± 53 days of follow-up. Complete remission was higher in the group without metformin (81.3 % [n = 61] *versus* 70 % [n = 14]), which also presented more patients with relapse (47.9 % *versus* 25 %). Overall survival at one year was of 68 % and free survival disease was 64 %, without significant differences between groups. Absence of metformin was the only variable of adverse prognostic considered significant (p = 0.55). Cox regression showed that adding metfomin reduced 56 % the risk of relapse.
Conclusions: The adding metformin to the treatment of leukemias showed that was useful in our research. However, randomized and double-blind studies must be designed in order to express final recommendations about its use.

Keywords	Palabras clave
Metformin	Metformina
Precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma	Leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras
Antineoplastic combined chemotherapy protocols	Protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica

Recibido: 02/12/2013 **Aceptado:** 27/01/2014

La leucemia linfoblástica aguda es una de las principales causas de muerte relacionada con cáncer.[1-3] Su tratamiento es complejo y requiere un régimen secuencial de fármacos, anticuerpos monoclonales y, más recientemente, una gran variedad de blancos moleculares.[4,5] Sin embargo, a pesar de los avances en la medicina, el porcentaje de recaídas tempranas no ha disminuido, lo que limita el éxito del tratamiento.[6,7]

Estudios observacionales han coincidido en la eficacia del clorhidrato de metformina para reducir el riesgo de aparición de diversas neoplasias (principalmente de colón y páncreas) en población diabética.[8-11] Su adición a modelos *in vitro* de cáncer ha permitido establecer su eficacia antitumoral, principalmente mediada por el incremento de la proteína cinasa activada por AMP y el bloqueo de la vía de señalización mTOR/PI3K/AKT.[12-16] Otros factores relacionados con el efecto de la metformina es la inducción de la apoptosis y la disminución del efecto proliferativo de los factores de crecimiento semejantes a la insulina.[17-20] Combinada con la quimioterapia también ha mostrado resultados favorables.[21,22]

Desafortunadamente, es poca la experiencia que se tiene con el uso de la metformina en las neoplasias hematológicas. Leclerc *et al.*[23]—en un modelo de líneas celulares de leucemia linfoblástica: Jurkat (T-ALL), CCRF-CEM (T-ALL), REH (LLA-B) y NALM6 (Bp-ALL)— concluyeron que la metformina induce apoptosis mediante la disminución de la expresión de diversas proteínas, entre las cuales se encuentran la enzima dependiente de inositol, el factor de trascripción 6 y la cinasa del retículo endoplasmático semejante a la cinasa de proteína dependiente del ARN. Otro mecanismo es la promoción de estrés en el lumen del retículo endoplásmico, evidenciado por la activación del factor de trascripción 6, IRE1α y CHOP (proteínas de unión a los activadores CCAAT). Al inducir apoptosis y hacer sinergia con la quimioterapia, se convirtió en una opción en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.

Inicialmente se adicionó metformina al protocolo institucional HGMLAL07/09 del Hospital General de México para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto —instaurado desde 2007—, con la finalidad de establecer su efecto sobre el porcentaje

[a]Departamento de Hematología
[b]Departamento de Biología Molecular en Hematología
[c]Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal, México

[a,b]Hospital General de México, Secretaría de Salud, Distrito Federal, México

Comunicación con: Christian Omar Ramos-Peñafiel
Correo electrónico: leukemiachop@hotmail.com

Resumen

Introducción: se ha informado efecto benéfico con metformina en pacientes con cáncer. El objetivo de esta investigación fue evaluar el efecto de adicionar metformina a la quimioterapia sobre las recaídas tempranas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.
Métodos: estudio prospectivo, longitudinal y experimental de pacientes portadores de leucemia linfoblástica aguda *de novo*, realizado en el Hospital General de Mexico. La muestra fue dividida en dos brazos de tratamiento: uno recibió metformina (850 mg cada ocho horas) + quimioterapia; otro recibió únicamente quimioterapia estándar. La distribución de los pacientes fue aleatoria, 3:1 a favor del segundo brazo.
Resultados: se incluyeron 93 pacientes (73 recibieron quimioterapia + metformina y 20, quimioterapia estándar); el seguimiento fue de 303 ± 53 días. La remisión completa fue mayor en el grupo sin metformina comparado con el que recibió quimioterapia + metformina (81.3 % [n = 61] y 70 % [n = 14], respectivamente), al igual que las recaídas (47.9 y 25 %, respectivamente). La supervivencia global a un año fue de 68 % y la supervivencia libre de la enfermedad fue de 64 %, sin diferencias entre los grupos. La única variable de pronóstico adverso con relevancia significativa fue la ausencia de metformina (p = 0.55). La regresión de Cox demostró que adicionarla redujo 56 % el riesgo de recaída.
Conclusiones: la adición de metformina al tratamiento de la leucemia fue de utilidad en nuestra investigación, sin embargo, deberán diseñarse estudios aleatorizados y doble ciego para emitir recomendaciones definitivas.

de recaídas primarias. El objetivo primario de este estudio fue evaluar el efecto de esta modificación del esquema de quimioterapia en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda sobre el porcentaje de recaídas tempranas, entendidas como las sucedidas durante el primer año de tratamiento.

Métodos

Se analizaron los pacientes adultos portadores de leucemia linfoblástica aguda *de novo* atendidos en el Departamento de Hematología del Hospital General de México, entre junio de 2012 y septiembre de 2013.

El estudio fue prospectivo, longitudinal y experimental, con dos brazos de tratamiento: en el primero se adicionó metformina al régimen de quimioterapia y en el segundo se administró la quimioterapia estándar. La aleatorización de los pacientes se realizó 3:1 en favor del brazo sin metformina. La dosis inicial de metformina fue de 850 mg tres veces al día, que se modificó según la severidad de los eventos adversos.

Tratamiento

El protocolo institucional HGMLAL07/09 se basa en tres etapas: inducción, consolidación y mantenimiento.

- *Inducción:* se divide en dos etapas, la primera de pretratamiento con esteroides y la segunda con 60 mg/m^2 de superficie corporal (SC) de daunorrubi-

Cuadro I Principales características bioquímicas y hemáticas al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en dos grupos de pacientes que recibieron quimioterapia con y sin metformina

Variable	Global	Con metformina	Sin metformina	p = 0.000
	Media	Media	Media	IC 95 %
Leucocitos (× 10^3/μL)	53.7 (0.36-690)	39 (0.8-169)	58.64 (0.36-690)	0.666
Hemoglobina (g/dL)	8.23 (3.6 -15)	10.1 (4.6-14.3)	7.59(3.6-15)	0.039
Plaquetas (× 10^3/μL)	49.72 (2-302)	83.4(7-302)	38.5(2-270)	0.517
Glucosa (mg/dL)	116 (63-278)	102.5(63-202)	121.5(68-278)	0.559
Creatinina (mg/dL)	0.86 (0.4-1.9)	0.85(0.5-1.8)	0.87(0.4-1.9)	0.271
Urea (mg/dL)	30.27 (10.7-126)	28.1(12.8-44.9)	30.9(10.7-126)	0.732
Ácido úrico (mg/dL)	6.3 (2 -25)	7.3(2.5-25)	6.8(2.2-17)	0.161
Fosfatasa alcalina (mg/dL)	148 (31-978)	111.7(48-405)	160.6(31-978)	0.066
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	501.8 (4.7-3515)	811(138-3515)	398(4.7-1245)	0.574
ALT (UI/L)	83.31 (11-1205)	50.3(15-199)	94.3(11-1205)	0.161
AST(UI/L)	89.66 (11-1053)	105.88 (11-1053)	41(11-156)	0.144
GGT (UI/L)	101.68 (12-527)	59(12-172)	115.86(14-527)	0.104
Bilirrubina total (mg/dL)	0.95(0.2-0.32)	0.67(0.3-1.1)	1.04(0.2-3.9)	0.293

ALT = alanino aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, GGT = gammaglutamil transpeptidasa

Cuadro II Diferencias en las variables de pronóstico con la administración de quimioterapia con y sin metformina

Variable	Con metformina		Sin metformina	
	n	%	*n*	%
Riesgo alto (% del grupo)	7	13.5	45	86.5
Edad > 35 años (% del grupo)	3	11.1	24	88.9
Leucocitos > 30 x $10^3/\mu L$ (% del grupo)	7	20.0	28	80.0
Inmunofenotipo *T*	2	75.0	6	25.0
BCR-ABL	0	0.0	4	100.0
Líquido cefalorraquídeo positivo	1	100.0	0	0.0
Remisión completa	14	70.0	61	81.3
Leucemia resistente	4	20.0	4	5.6
Muerte en remisión	2	10.0	7	9.7

cina endovenosa los días 1, 8, 15; 1.5 mg/m^2 SC de vincristina endovenosa los días 1, 8 y 15, máximo 2 mg/día; y 60 mg/m^2 SC de prednisona durante 28 días. Al obtener remisión se continúa con 350 mg/m^2 SC de ciclofosfamida endovenosa los días 1, 8 y 15 del segundo ciclo; 75 mg/m^2 SC de citarabina endovenosa los días 1 a 4 y 8 a 11; y 50 mg/m^2 SC de 6-mercaptopurina oral los días 1 a 15.

- *Consolidación:* se realizan bloques secuenciales de quimioterapia basados en tres dosis de 3.5 g de metotrexato endovenoso, en infusión continua de 24 horas con intervalos de 21 días cada una. Los bloques 2 y 3 se realizan con 35 mg/m^2 SC de doxorrubicina los días 1, 8, 15; 1.5 mg/m^2 SC de vincristina los días 1, 8, 15; 60 mg/m^2 SC de prednisona los días 1 a 28; 75 mg/m^2 SC de citarabina los días 1 a 5; y 100 mg/m^2 SC de etopósido los días 1 a 5. Este último se repite en dos ocasiones, con intervalos de 21 días cada uno.
- *Mantenimiento:* se lleva a cabo con 50 mg/m^2 SC de 6-mercaptopurina y una dosis semanal intramuscular de metotrexato durante los siguientes dos años.

Análisis estadístico

Para la prueba de contraste de hipótesis se utilizó la χ^2 y se consideró significativa una $p \leq 0.05$ (IC 95 %). El análisis de supervivencia se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier (*log-rank*). Para el modelo de supervivencia y el impacto de otras variables de pronóstico adverso se utilizó en análisis de regresión de Cox.

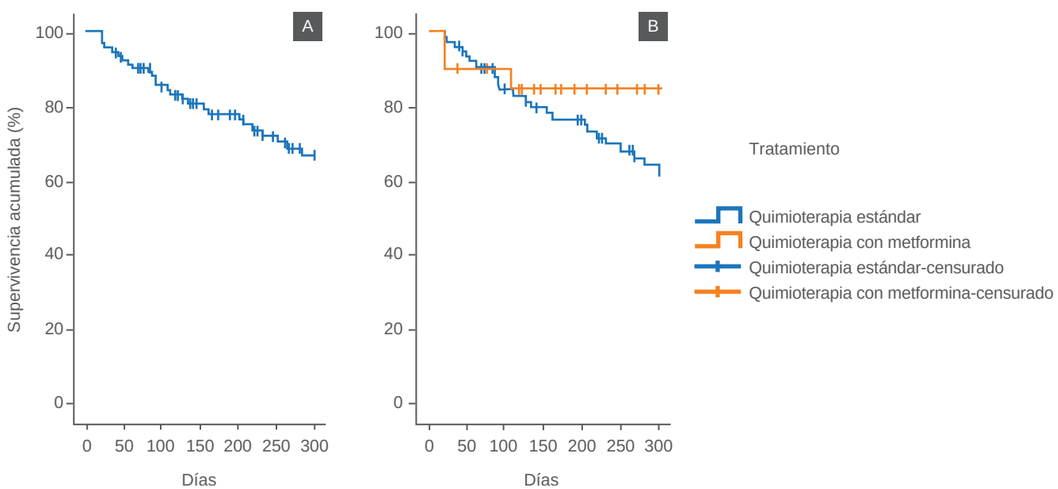


Figura 1 Supervivencia global. A) Estimada mediante la curva de Kaplan-Meier. B) Acorde con el tipo de tratamiento

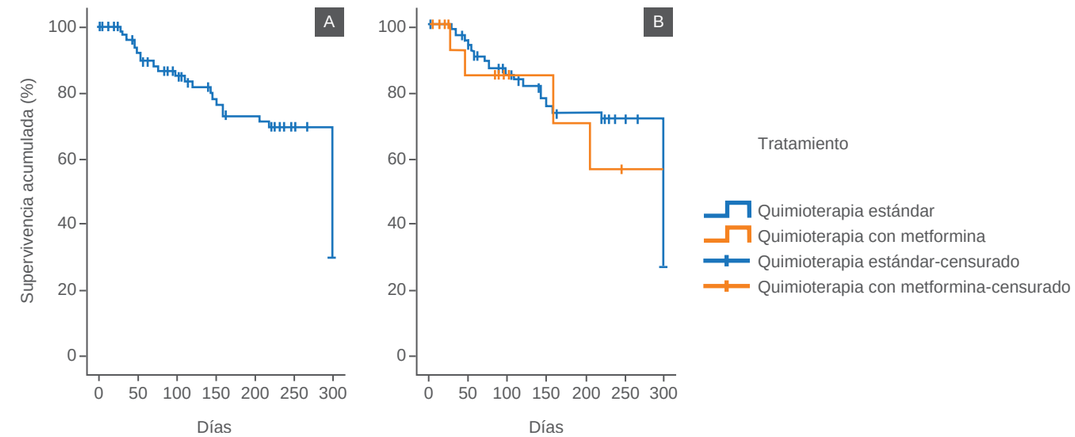


Figura 2 Supervivencia libre de la enfermedad. A) Estimada mediante la curva de Kaplan-Meier. B) Acorde con el tipo de tratamiento

Consideraciones éticas

Todos los pacientes otorgaron su consentimiento previa información y los procedimientos se realizaron apegados a la norma ética de la Declaración de Helsinki de 1975 y en acuerdo con las consideraciones emitidas por la Secretaría de Salud sobre la experimentación con humanos. Esta investigación fue autorizada por el comité de ética de la institución y es parte de los resultados del protocolo registrado con el número DI/13/103/03/03/013.

Resultados

Se estudiaron 93 pacientes, 73 tratados con quimioterapia estándar y 20 con quimioterapia + metformina (relación 3:1). La mediana de seguimiento fue de 303 días (250 a 356 días). La mediana de la edad fue de 31 años (16 a 65 años). No existió diferencia en cuanto al sexo: 49.5 % (*n* = 46) perteneció al femenino y 50.5 % (*n* = 47), al masculino. Las principales características bioquímicas y hemáticas al diagnóstico se describen en el cuadro I. Al diagnóstico, 23.7 % de los casos presentó hepatomegalia (*n* = 22), 18.3 % (*n* = 17) esplenomegalia, 30 % (*n* = 30) crecimiento ganglionar, 2.2 % (*n* = 2) serositis y 8.6 % (*n* = 8) presentó fiebre como síntoma inicial.

Factores pronósticos y respuesta terapéutica inicial

Todos los casos se clasificaron según el tipo de riesgo: 55.9 % (*n* = 52) tuvo riesgo alto y 44.1 % (*n* = 41), riesgo habitual. En la mayoría se identificó leucemia tipo *B* (87.1 %); solo se registraron ocho casos de leucemia de precursores *T* (8.6 %) y uno de infiltración al sistema nervioso central al diagnóstico inicial. Las diferencias de las variables se describen en el cuadro II.

Un 81.3 % (*n* = 61) de los casos del grupo sin metformina presentó remisión completa en comparación con 70 % (*n* = 14) del grupo con metformina. En ambos se registraron cuatro casos de leucemias resistente al tratamiento (5.6 y 20 %, respectivamente).

Recaídas

En los dos grupos terapéuticos se registraron cuatro leucemias resistentes al tratamiento, las cuales se excluyeron del análisis de las recaídas. En el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia sin metformina se registró mayor porcentaje de recaídas en comparación con el grupo con metformina (47.9 y 25 %); en la mayoría fue afección a médula ósea.

Supervivencia global y libre de enfermedad

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad se estimaron por medio del análisis de Kaplan-Meier. La supervivencia global general a un año fue de 68 % (figura 1). Con la prueba de log-rank no se encontró una diferencia significativa derivada del tipo de tratamiento (p = 0.123, IC 95 % = 293.73, 306.26) (figura 2).

La supervivencia libre de enfermedad general fue de 64 % a un año de seguimiento. En cuanto al tipo de tratamiento no se logró establecer diferencias significativas mediante la prueba de log-rank (p = 0.735, IC 95 % = 284.93, 315.06,) o la prueba de Wilcoxon (p = 0.928, IC 95 % = 284.93, 315.06).

Cuadro III Análisis de regresión de Cox de las diferentes variables de pronóstico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Variables	Significación	Exp (*B*)
Tratamiento con metformina	0.275	0.446
Edad > 35 años	0.976	1.023
Leucocitos > 30 x $10^3/\mu L$	0.833	1.159
Riesgo alto	0.417	0.503
Presencia de BCR-ABL	0.420	1.893

Efecto de la metfomina en las recaídas tempranas

Para la prueba de contraste de hipótesis se utilizó la χ^2, con la que la ausencia de metformina fue estadísticamente significativa en la tasa de recaídas tempranas (p = 0.055, IC 95 %), a diferencia de otras variables consideradas de pronóstico adverso, las cuales no mostraron significación estadística sobre las recaídas.

Para el modelo de supervivencia del análisis de regresión de Cox se analizaron las diversas variables de pronóstico en conjunto con el tratamiento adicionado con metformina. La significación del análisis se presenta en el cuadro III. Con base en esto, se determinó que la adición de metformina a la quimioterapia redujo 56 % el riesgo de recaída.

Discusión

Durante los últimos años se han explorado los efectos antitumorales de la metformina, inicialmente mediante el análisis de diversos estudios epidemiológicos y posteriormente en modelos *in vitro*. En diversas líneas celulares, los efectos antitumorales de la metformina logran bloquear gran cantidad de vías metabólicas y de señalización, lo que deriva en apoptosis. Tal vez el principal efecto sea sobre la vía mTOR/AKT/PI3K, pero no hay que olvidar que también genera un incremento de la proteína cinasa activada por AMP y trastorna el metabolismo de la célula tumoral. Desafortunadamente, al igual que en el cáncer de próstata, aún no se han obtenido resultados en estudios aleatorizados de tal forma que se pueda formular una recomendación sólida para la incorporación de la metformina en los esquemas terapéuticos.[24]

En nuestro estudio exploramos el efecto de la metformina sobre el porcentaje de recaídas tempranas. Se realizó una aleatorización no pareada para asegurar que aun cuando la metformina se administrara a una muestra desfavorable, conservaría el suficiente poder del efecto para impactar sobre el porcentaje de recaídas. Semejante a otros regímenes de cáncer, la adición de la metformina mostró un efecto protector sobre las recaídas, lo que sugiere que posee una actividad antitumoral directa sobre las células malignas linfoides y mejora el rendimiento de la quimioterapia. Al explorar otras variables de pronóstico adverso (cuenta de leucocitos, edad, leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia), no agregar metformina al régimen de tratamiento fue el factor que mostró un mayor impacto sobre las recaídas tempranas.

Al correlacionar nuestros resultados con los de otros ensayos clínicos, identificamos que en tumores uroteliales la falta de metformina impactó en la mortalidad, pero no en la recurrencia del padecimiento.[25]

Hasta no disponer de estudios aleatorizados cegados, los resultados continuarán siendo contradictorios.[26,27] Finalmente, al no lograr establecer una relación directa con otros ensayos clínicos, optamos por hacer la comparación con modelos de líneas celulares hematológicas en los que se ha establecido que la metformina induce el bloqueo de la expresión de c-MYC, IRS-2 e HIF-α mediante la desregulación de la proteína cinasa activada por AMP.[28]

Es posible que otro blanco de la metformina sea la expresión de BCR-ABL, presente en las leucemias linfoblásticas con cromosoma Filadelfia, la cual también puede estar mediada por la expresión de la proteína cinasa activada por AMP. Mediante el bloqueo de diversos inhibidores de la vía PI3K/AKT (LY294002) en líneas celulares BCR-ABL positivas se logra una sobreexpresión de p27 y disminución de factor de crecimiento endotelial vascular e HIF1-α, con lo que se bloquea la expresión de BCR-ABL.[29]

Recientemente, Rosilio *et al.*[30] informaron el efecto antitumoral de diversos activadores metabólicos como la metformina, la fenformina o el AICAR en líneas celulares de leucemia linfoblástica *T*, lo que sugiere que el bloqueo del metabolismo tumoral mediado por la desregulación de la proteína cinasa activada por AMP puede ser un adyuvante en el tratamiento de las leucemias y linfomas.

Conclusiones

Si bien la metformina no es solución en contra del cáncer, su papel para contrarrestar el metabolismo de la célula tumoral brinda una nueva perspectiva de tratamiento.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia. Concepts and strategies. Cancer. 2010;116(5):1165-76.
2. Curado MP, Pontes T, Guerra-YI ME, Cancela MC. Leukemia mortality among children, adolescents, and young adults in Latin America. Rev Panam Salud Publica. 2011;29(2):96-102.
3. Tirado-Gómez L, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las neoplasias hemato-oncológicas. Cancerologia. 2007;2:109-20.
4. Jeha S. New therapeutic strategies in acute lymphoblastic leukemia. Semin Hematol. 2009;46(1):76-88.
5. Rabin KR, Poplack DG. Management strategies in acute lymphoblastic leukemia. Oncology. 2011;25 (4):328-35.
6. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia. Lancet. 2013;381(9881):1943-35.
7. Harned TM, Gaynon P. Relapsed acute lymphoblastic leukemia: Current status and future opportunities. Curr Oncol Res. 2008;10(6):453-8.
8. Liao KF, Lai SW, Li CI. The impact of anti-diabetic drugs on colorrectal cancer risk in a large cohorte of women with diabetes. Libyan J Med. 2012;7: 10.3402/ljm.v7i0.17532. Disponible en http://www.libyanjournalofmedicine.net/index.php/ljm/article/view/17532
9. Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: Assessing effects of time-varying exposure. Diabetologia. 2010;53(8):1631-7.
10. Soranna D, Scotti L, Zambon A, Bosetti C, Grassi G, Catapano A, et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes. A meta-analysis. Oncologist. 2012;17(6):813-22.
11. La Vecchia C, Bosetti C. Metformin: Are potencial benefits on cancer risk extended to cancer survival. Oncologist. 2013;18(12):1245-7.
12. Xie Y, Wang YL, Yu L, Hu Q, Ji L, Zhang Y, et al. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. J Steroid Biochem Mol Biol. 2011;126(3-5):113-20.
13. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, de Jong S, Reyners AK, Gans RO, et al. Metformin: Taking away the candy for cancer? Eur J Cancer. 2010;46 (13):2369-80.
14. Dowling RJ, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: Translational challenger. J Mol Endocrinol. 2012;48(3):R31-43.
15. Han D, Li SJ, Zhu YT, Liu L, Li MX. LKB1/AMPK/mTOR signaling pathway in non-small-cell lung cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(7):4033-9.
16. Saito T, Chiba T, Yuki K, Zen Y, Oshima M, Koide S, et al. Metformin, a diabetes drug, eliminates tumor-initiating hepatocellular carcinoma cells. PLoS One. 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0070010
17. Sen S, Kundu BK, Wu HC, Hashmi SS, Guthrie P, Locke LW. Glucose regulation of load-induced mTOR signaling and ER stress in mammalian heart. J Am Heart Assoc. 2013;17;2(3):e004796.
18. Jeon SM, Chandel NS, Hay N. AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress. Nature. 2012;485(7400): 661-5.
19. Russo GL, Russo M, Ungaro P. AMP-activated protein kinase: A target for old drugs against diabetes and cancer. Biochem Pharmacol. 2013;86(3):339-50.
20. Petrushev B, Tomuleasa C, Soritau O, Aldea M, Pop T, Susman S, et al. Metformin plus piaf combination chemotherapy for hepatocellular carcinoma. Exp Oncol. 2012;34(1):17-24.
21. Soritau O, Tomuleasa C, Aldea M, Petrushev B, Susman S, Gheban D, et al. Metformin plus temozolomide-based chemotherapy as adjuvant treatment for WHO grade III and IV malignant gliomas. J BUON. 2011;16(2):282-9.
22. Haijar J, Habra MA, Naing A. Metformin: An old drug with new potential. Expert Opin Invest Drugs. 2013; 22(12):1511-7.
23. Leclerc GM, Leclerc GJ, Kuznetsov JN, De Salvo J, Barredo JC. Metformin induces apoptosis through AMPK-dependent inhibition of UPR signaling in ALL lymphoblast. PLlos One. 2013;8(8):e74420.
24. Penney KL, Stampfer MJ. The time is ripe for a randomized trial of metformin in clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2013;31(25):3054-5.
25. Rieken M, Xylinas E, Kluth L, Crivelli JJ, Chrystal J, Faison T, et al. Effect of diabetes mellitus and metformin use on oncologic outcomes of patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma. Urol Oncol. 2014;32(1):49.e7-14.
26. Hwang AL, Haynes K, Hwang WT, Yang YX. Metformin and survival in pancreatic cancer: A retrospective cohort study. Pancreas. 2013;42(7):1054-9.
27. Lega IC, Austin PC, Gruneir A, Goodwin PJ, Rochon PA, Lipscombe LL. Association between metformin therapy and mortality after breast cancer: A population-based study. Diabetes Care. 2013;36(10): 3018-26.
28. Wang SS, Hsiao R, Limpar MM, Lomahan S, Tran TA, Maloney NJ, et al. Destabilization of MYC/MYCN by the mitochondrial inhibitors, metaiodobenzylguanidine, metformin and phenformin. Int J Mol Med. 2014;33(1):35-42.
29. Vakana E, Platanias LC. AMPK in BCR-ABL expressing leukemias. Regulatory effects and therapeutic implications. Oncotarget. 2011;2(12):1322-8.
30. Rosilio C, Lounnas N, Nebout M, Imbert V, Hagenbeek T, Spits H, et al. The metabolic perturbators metformin, phenformin and AICAR interfere with the growth and survival of murine PTEN-deficient T cell lymphomas and human T-ALL/T-LL cancer cells. Cancer Lett. 2013;336(1):114-6.

Supervivencia de pacientes con linfoma difuso de células *B* grandes

Arnoldo Salas-Delgado,[a] Marco Antonio Hernández-Pliego[a]

Survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma

Background: The overall survival and relapse-free survival have increased with current chemotherapy in patients with non-lymphoma Hodgkin. A useful tool to evaluate projections is the International Prognostic Index. Our aim was to evaluate the relation between the prognosis established with the International Prognostic Index and the survival obtained in two years by patients with diffuse large *B*-cell lymphoma.
Methods: An observational, longitudinal, prospective study was carried out. Patients included were those with diagnosis and treated along a year, who, at some point in their evolution, required hospitalization. All the patients received ciclofosfamide, doxorrubicine, vincristine and prednisone; additionally, some of them received rituximab. The follow-up average was 26 months. Survival was estimated with Kaplan-Meier curves.
Results: Forty-nine patients were included and classified according to the International Prognostic Index risk. The survival was 90 % for patients with International Prognostic Index low risk, 66.7 % for the patients with intermediate-low risk, 80 % for patients with intermediate-high risk, and 81 % for patients with high risk. The survival for all risk groups was 77.6 %. When we compared the survival of patients with the expected prognosis through the International Prognostic Index, we obtained $p = 0.0000$.
Conclusions: Two years after diagnosis, the survival of patients with diffuse large *B*-cell lymphoma in the study was better than the prognosis estimated through the International Prognostic Index, and similar to that reported in American studies.

Keywords	Palabras clave
Diffuse lymphoma large B-cell	Linfoma difuso de células *B* grandes
International prognostic index	Índice pronóstico internacional

Recibido: 16/12/2013 **Aceptado:** 27/01/2014

El linfoma difuso de células *B* grandes representa 25 % de los linfomas no Hodgkin, por lo que constituye el subtipo más común.[1] En Inglaterra, la incidencia anual es de siete casos por 100 000 personas.[2] Es el subtipo más frecuente en Centroamérica y Suramérica, donde representa aproximadamente 40 % de los linfomas no Hodgkin.[3] Predomina en el sexo masculino, con aproximadamente 55 %.[1] La edad media de presentación es de 64 años, pero aparece en forma más temprana en los sujetos de raza negra que en los caucásicos.[4] Alrededor de 30 % de los pacientes manifiesta síntomas *B* y la mitad de los casos presenta elevación de la deshidrogenasa láctica.[5] Al diagnóstico, aproximadamente 60 % de los pacientes se encuentra en estadios avanzados (estadio III o IV),[6] lo que se traduce en un pronóstico desfavorable.

Los linfomas no Hodgkin que expresan CD5 son más agresivos que los CD5 negativos y su pronóstico es peor.[7] Los linfomas difusos de células *B* grandes con rearreglos en 3q27 se presentan hasta en 25 % de los casos con pobre pronóstico.[8] Existen otras alteraciones reportadas, en mayor o menor porcentaje, pero no se han relacionado directamente con el pronóstico.

Existen subtipos clínico-patológicos distintivos del linfoma difuso de células *B* grandes, como el linfoma histiocítico de células *T* rico en células *B* grandes, el linfoma de células *B* grandes primario en mediastino, el linfoma de células *B* grandes intravascular, la granulomatosis linfomatoide y el linfoma difuso de células *B* grandes positivo para Epstein-Barr. El primero de ellos se relaciona con esplenomegalia, compromiso de la médula ósea y hepatomegalia en 60, 43 y 40 %, respectivamente. A pesar de su presentación a edades relativamente tempranas y el uso de quimioterapia combinada, solo 40 % alcanza remisión completa, aunque hasta 63 % alcanza una supervivencia total a los cinco años, comparable con el pronóstico del linfoma difuso de células *B* grandes clásico.[9]

El pronóstico del linfoma difuso de células *B* grandes está relacionado con la puntuación del Índice Pronóstico Internacional (IPI), el cual fue propuesto en 1993 por diversas instituciones de Estados Unidos de América, Canadá y Europa para predecir la supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo que recibían doxorrubicina.[10] Los siguientes factores se encontraron correlacionados significativamente con menor supervivencia total o supervivencia libre de recaída:

[a]Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México

Comunicación con: Marco Antonio Hernández-Pliego
Teléfono: (769) 351 0193
Correo electrónico: markaxo@hotmail.com

Resumen

Introducción: la quimioterapia actual ha incrementado la supervivencia total y la libre de recaída en los pacientes con linfoma no Hodgkin. Un recurso que permite hacer proyecciones al respecto es el Índice Pronóstico Internacional (IPI). El objetivo del presente análisis fue determinar la correspondencia entre el pronóstico determinado mediante ese índice y la supervivencia obtenida a dos años.
Métodos: estudio longitudinal, observacional y prospectivo. Se incluyeron pacientes diagnosticados y tratados durante un año que hubieran requerido hospitalización. Todos recibieron ciclofosfamida-doxorrubicina-vincristina- prednisona, y en algunos casos también rituximab; el seguimiento en promedio fue de 26 meses. La supervivencia se estimó mediante curvas de Kaplan-Meier.
Resultados: se incluyeron 49 pacientes, clasificados de acuerdo con el grupo de riesgo determinado mediante el IPI. La supervivencia total fue de 90 % en los pacientes de riesgo bajo, de 66.7 % en los de riesgo intermedio bajo, de 80 % para los de riesgo intermedio alto y de 81 % para los de riesgo alto. La supervivencia global fue de 77.6 %. Se obtuvo p = 0.0000 al realizar la comparación con el pronóstico esperado según el IPI a dos años.
Conclusiones: a dos años del diagnóstico, en el hospital analizado la supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células *B* grandes fue mejor a la pronosticada para ese mismo periodo mediante el IPI y semejante a la referida en investigaciones norteamericanas.

- Edad mayor de 60 años.
- Concentración sérica de deshidrogenasa láctica superior al valor de referencia (> 243 UI/L).
- Puntuación en la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 o Karnofsky ≤ 70.
- Estadio grado III o IV de la clasificación de Ann Arbor.
- Enfermedad extraganglionar en más de un sitio.

En este índice, cada una de las características suma un punto, de tal forma que la puntuación total va de 0 a 5 y conforme se incrementa, aumenta el grado de riesgo:

- Riesgo bajo: puntuación de cero o 1.
- Riesgo intermedio bajo: puntuación de 2.
- Riesgo intermedio alto: puntuación de 3.
- Riesgo alto: puntuación de 4 o 5.

En pacientes con puntuación de cero o 1 tratados con antraciclina sin rituximab se ha observado una supervivencia total a cinco años de 73 %, de 51 % para quienes obtuvieron dos puntos, de 43 % para los que tuvieron tres puntos y de 26 % para puntuación de 4 o 5.

Al agregar rituximab a la quimioterapia estándar se incrementaron significativamente los rangos de supervivencia total de los pacientes con tumores CD-20 positivos, especialmente al combinarlo con CHOP (ciclofosfamida-doxorrubicina-vincristina-prednisona) o regímenes semejantes al CHOP, más comúnmente empleados para el tratamiento del linfoma difuso de células *B* grandes.

En 1063 pacientes con linfoma difuso de células *B* grandes que recibieron CHOP-rituximab o un esquema semejante se analizó el valor pronóstico del IPI original,[11] con una media de observación de 30 meses para estimar la supervivencia libre de evento, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia total a tres años. Se obtuvieron los siguientes rangos, respectivamente, para los tres parámetros:

- IPI 0-1: 81, 87 y 91 %.
- IPI 2: 69, 75 y 81 %.
- IPI 3: 53, 59 y 65 %.
- IPI 4-5: 50, 56 y 59 %.

El IPI ajustado de acuerdo con la edad fue evaluado en 1274 pacientes menores de 60 años de edad en el grupo de estudio original. Se otorgó un punto a todos los factores pronóstico con excepción de la edad y el número de sitios extraganglionares, lo que representó un incremento en el grado de riesgo. Al reajustar la escala quedó de la siguiente forma:

- Riesgo bajo: 0
- Riesgo intermedio bajo: 1
- Riesgo intermedio alto: 2
- Riesgo alto: 3

De tal forma, en los pacientes menores de 60 años el rango de supervivencia a cinco años con IPI de 0, 1, 2 y 3 fue de 83, 69, 46 y 32 %, respectivamente.

Además, se han realizado modificaciones al IPI para pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo en estadio I o II, con lo que se apreciaron diferencias en el pronóstico.[12] Al considerar la edad, la deshidrogenasa láctica, el estadio Ann Arbor y la puntuación en la escala ECOG, la supervivencia total a 10 años fue de 90 % con una puntuación 0, de 56 % con una puntuación de 1 o 2 y de 48 % con una puntuación de 3 o 4. Se observó que el índice fue útil en 312 pacientes de reciente diagnóstico con linfoma difuso de células *B* grandes de localización gástrica, con seguimiento promedio de 66 meses, cuya supervivencia total fue de 75 % y la supervivencia libre de evento fue de 67 %,

Cuadro I Características clínicas, factores de riesgo y estadificación de pacientes con linfoma difuso de células *B* grandes

Variable	*n*	%
Sexo		
Masculino	24	48.97
Femenino	25	51.03
Diabetes mellitus tipo 2		
Presente	34	69.38
Ausente	15	30.62
Hipertensión arterial		
Presente	13	26.53
Ausente	36	73.47
Tabaquismo		
Presente	22	44.90
Ausente	27	55.10
Alcoholismo		
Presente	15	30.60
Ausente	33	55.93
Índice Pronóstico Internacional		
Riesgo bajo	10	20.41
Riesgo intermedio bajo	18	36.73
Riesgo intermedio alto	10	20.41
Riesgo alto	11	22.45

que varió de acuerdo con la puntuación en el IPI: de 90 y 82 % en los pacientes con IPI 0-1 y de 40 y 35 % para aquellos con IPI ≥ 3.[13]

En otro estudio más reciente, en 122 pacientes con linfoma intestinal difuso de células *B* grandes y linfoma de células *B* de la zona marginal extraganglionar, con seguimiento de 42 meses, se identificó que en el primero existió marcada diferencia respecto al pronóstico con el IPI, con una supervivencia total en general de 65 % y una supervivencia libre de evento de 50 %. La supervivencia total fue de 86 % en los pacientes con IPI 0-1 y de 32 % en los pacientes con IPI > 1 ($p = 0.01$ y $p = 0.02$).[14]

El Hospital de Especialidades 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Monterrey, Nuevo León, es una unidad de concentración regional que recibe a pacientes con patologías hematológicas. El presente análisis constituye el primer estudio en ese hospital que se elabora con fines de evaluación pronóstica para este grupo de pacientes.

Métodos

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y comparativo de seguimiento. Se incluyeron pacientes que cumplieron con los criterios clínicos, histopatológicos y de inmunohistoquímica para ser diagnosticados con linfoma no Hodgkin difuso de células *B* grandes, hospitalizados en algún momento de su evolución y que recibieron en forma indistinta esquema CHOP o CHOP-R como tratamiento inicial. El seguimiento promedio fue de 26 meses para valorar la supervivencia libre de evento y la supervivencia total. Se excluyeron los pacientes que no contaban con los elementos requeridos para el cálculo del IPI, los pacientes diagnosticados en otra unidad o que no habían completado el esquema terapéutico. Se eliminaron del estudio los pacientes en quienes no fue posible continuar el seguimiento por cambio de residencia.

La supervivencia libre de evento fue el tiempo de vida transcurrido entre el inicio del tratamiento hasta cualquiera de los siguientes eventos: inicio de terapia de rescate, tratamiento adicional, recaída o muerte. La supervivencia total fue el tiempo de vida trascurrido desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa.

Cuadro II Media para la supervivencia libre de evento en pacientes con linfoma difuso de células *B* grandes

Índice Pronóstico Internacional	Media			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Bajo	22.333	1.571	19.253	25.413
Intermedio bajo	17.250	2.701	11.957	22.543
Intermedio alto	17.714	3.762	10.341	25.088
Alto	19.333	4.714	10.094	28.573
Total	20.012	1.690	16.699	23.325

De los expedientes clínicos se obtuvo la información relativa a sexo, edad, toxicomanías (tabaquismo y alcoholismo) y comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica), estadio Ann Arbor, concentración de deshidrogenasa láctica al diagnóstico, puntuación de desempeño mediante ECOG y número de sitios de enfermedad extraganglionar.

La muestra no se dividió en grupos de acuerdo con el esquema de quimioterapia, ya que el tamaño hubiera disminuido.

Se emplearon los programas estadísticos SPSS versión 15 y Epidat versión 3.1. Se comparó el análisis del porcentaje de la supervivencia con el pronosticado con las curvas de Kaplan-Meier, así como el porcentaje de supervivencia libre de evento y supervivencia total por grupo de riesgo con base en el IPI.

Cada grupo de riesgo se comparó en forma independiente con los resultados a 24 meses del artículo original que propuso al IPI como factor pronóstico, publicado en 1993 en el *New England Journal of Medicine*, y en forma independiente con los resultados totales del estudio publicado en el *Journal of Clinical Oncology* en 2010.

Aspectos éticos

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y sus últimas enmiendas, así como con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo, capítulo primero, artículo 16 y artículo 17, fracciones I, II y III. El presente estudio se ajustó a las normas institucionales en materia de investigación científica, por lo tanto, se inició hasta que fue aprobado por la Comisión Institucional de Ética e Investigación. Por su diseño no afectó la integridad física ni mental de los participantes, por lo que no se solicitó consentimiento informado de los pacientes.

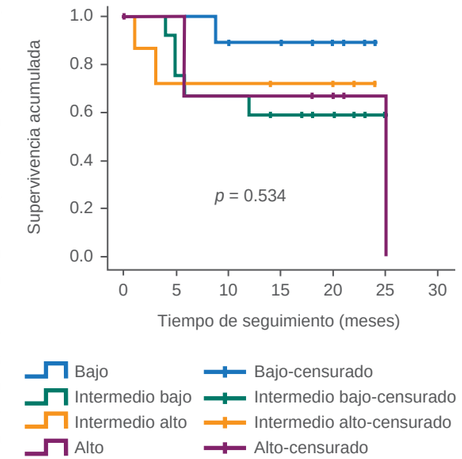


Figura 1 Supervivencia libre de evento de acuerdo al IPI en pacientes con linfoma difuso de células *B* grandes

Resultados

Se reunieron 49 pacientes. Conforme el IPI, 10 eran de riesgo bajo, 18 de riesgo intermedio bajo, 10 de riesgo intermedio alto y 11 de riesgo alto (cuadro I). El tiempo promedio global del seguimiento para la supervivencia libre de evento fue de 20 meses (cuadro II). La relación del porcentaje de supervivencia de cada grupo contra la supervivencia libre de evento en meses se muestra en la figura 1, de acuerdo a su long-

Cuadro III Media para la supervivencia total en pacientes con linfoma difuso de células *B* grandes

Índice Pronóstico Internacional	Media			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Bajo	28.600	2.277	24.137	33.063
Intermedio bajo	24.389	2.730	19.038	29.739
Intermedio alto	24.300	2.341	19.711	28.889
Alto	26.844	3.280	20.416	33.272
Total	26.576	1.487	23.663	29.490

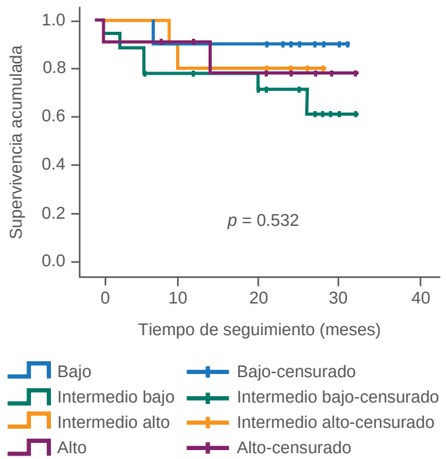


Figura 2 Supervivencia total de acuerdo al IPI en pacientes con linfoma difuso de células *B*

rank correspondiente a $p = 0.534$. La supervivencia total de cada grupo tuvo un seguimiento promedio de 26 meses (cuadro III). La relación del porcentaje de supervivencia de cada grupo contra la supervivencia total en meses se aprecia en la figura 2, con un long rank correspondiente a $p = 0.532$.

La supervivencia libre de evento fue de 88.88 % para el grupo de riesgo bajo (de nueve pacientes, uno presentó un evento), de 50 % para el intermedio bajo (de 12 pacientes, seis presentaron eventos), de 71.42 % para el intermedio alto (de siete pacientes, dos presentaron eventos) y de 71.42 % para el alto (de siete pacientes, dos presentaron eventos).

La supervivencia a 26 meses de seguimiento fue de 90 % en el grupo de riesgo bajo (de 10 pacientes, sobrevivieron nueve), de 66.7 % en el de riesgo intermedio bajo (de 18 pacientes, sobrevivieron 12), de 80 % en el de riesgo intermedio alto (de 10 pacientes, sobrevivieron ocho) y de 81 % en el de riesgo alto (de 11 pacientes, sobrevivieron nueve). La supervivencia global fue de 77.6 %. Se obtuvo $p = 0.0000$, comparada con el pronóstico esperado a dos años conforme el IPI (cuadro IV).

Discusión

Desde su publicación en 1993, el IPI ha sido una herramienta útil en la valoración inicial de los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin, en especial en aquellos con linfoma de naturaleza agresiva o resistente a tratamiento.

Respecto a las variables relacionadas con el pronóstico del paciente, solo 44.9 % tuvo antecedente de tabaquismo y 30.6 % de alcoholismo, lo cual no mostró significación. Tampoco se encontró asociación de comorbilidad con la hipertensión arterial sistémica, ya que solo 26.53 % padecía esta enfermedad; sin embargo, hasta 69.38 % tuvo diabetes mellitus tipo 2 al diagnóstico del linfoma.

La distribución de los pacientes de acuerdo con el riesgo pronosticado con el IPI fue semejante, excepto en el grupo de riesgo intermedio bajo, al cual pertenecían 18 pacientes (36 %). No fue posible recolectar una muestra más representativa debido a los criterios de inclusión.

El tiempo promedio de seguimiento fue de 20 meses en la valoración de la supervivencia libre de evento y de 26 meses en la valoración de la supervivencia total. La relación de cada uno de los grupos entre sí de acuerdo con la puntuación del IPI fue similar hasta el punto de cohorte establecido (26 meses en promedio), con $p = 0.534$ para la supervivencia libre de enfermedad y $p = 0.532$ para la supervivencia total.

En el trabajo inicial en el que se propuso al IPI como una herramienta pronóstica se informó una supervivencia libre de evento y supervivencia total a dos y cinco años.[10] En el presente estudio se realizó un análisis de prevalencias, con el que se apreció una similitud entre los resultados de los grupos de riesgo bajo e intermedio bajo, pero discrepancia entre lo esperado para los grupos de riesgo intermedio alto y alto ($p = 0.0000$). Con lo anterior se apreció que no hubo correlación de la supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células *B* grandes y la puntuación del IPI. Al respecto, la consideración principal es la diferencia entre los esquemas terapéuticos empleados en ambos estudios, ya que se ha informado un mejor pronóstico con el uso de anticuerpos antiCD20.

Lo anterior no debe tomarse como sentencia de que el IPI no es válido: precisamente la relación de cada uno de los grupos fue sometida también a evaluación en este estudio, lo que mostró que se mantenían equidistantes las evoluciones predichas en cada grupo de acuerdo con las gráficas de Kaplan-Meier, lo que representó la tendencia diferente en la evolución de acuerdo con el grupo de riesgo y que, según estudios de seguimiento más prolongados, tienden a separarse más con el paso de los meses.

Cuadro IV Comparación de la supervivencia total con el pronóstico esperado a dos años en pacientes con linfoma difuso de células *B* grandes

Índice Pronóstico Internacional	NEJM a 24 meses %	HE 25 a 26 meses %	Razón de proporciones	IC (95 %)	
				Límite inferior	Límite superior
Bajo	84	90.00	0.933333	0.838091	1.039399
Intermedio bajo	66	66.70	1	0.819596	1.220113
Intermedio alto	54	80.00	0.675	0.549483	0.829189
Alto	34	81.80	0.419753	0.314368	0.560466

Prueba de homogeneidad global con $p = 0.000$
NEJM = New England Journal of Medicine
HE 25 = Hospital de Especialidades 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México

Conclusiones

Con el presente estudio no fue posible determinar la validez del IPI, solo se apreció la ausencia de la correlación con el pronóstico establecido mediante el IPI. La heterogeneidad de la quimioterapia recibida por los pacientes pudo ocasionar la divergencia de los resultados, por lo tanto, convendría realizar un análisis separado para cada uno de los esquemas. Más aún, podría considerarse la inclusión de otros subtipos de linfoma no Hodgkin, como se ha hecho en otras investigaciones. Sobre todo, sería necesario un seguimiento mayor para verificar la evolución en los meses posteriores.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006;107(1):265-76. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895348/
2. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by subtype: A report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2011;105(11):1684-92. Disponible en http://www.nature.com/bjc/journal/v105/n11/full/bjc2011450a.html
3. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, Maclennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: A review of 1028 cases. Blood. 2012;20(24):4795-801.
4. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, et al. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. Cancer. 2011;117(11):2530-40.
5. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood. 1997;89(11):3909-18.
6. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1998;16(8)2780-95.
7. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, Ichinohasama R, Nakamura N, Yoshino T, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: A clinicopathologic study of 109 patients. Blood. 2002;99(3):815-21.
8. Barrans SL, O'Connor SJ, Evans PA, Davies FE, Owen RG, Haynes AP, et al. Rearrangement of the BCL6 locus at 3q27 is an independent poor prognostic factor in nodal diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol. 2002;117(2):322-32.
9. Bouabdallah R, Mounier N, Guettier C, Molina T, Ribrag V, Thieblemont C, et al. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphomas and classical diffuse large B-cell lymphomas have similar outcome after chemotherapy: a matched-control analysis. J Clin Oncol. 2003;21(7):1271-7.
10. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med. 1993;329(14):987-94.
11. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010;28(14):2373-80.
12. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Factors predicting long-term survival in low-risk diffuse large B-cell lymphoma. Am J Hematol. 2003;74(2):94-8.
13. Cortelazzo S, Rossi A, Roggero F, Oldani E, Zucca E, Tondoni C, et al. Stage-modified international prognostic index effectively predicts clinical outcome of localized primary gastric diffuse large B-cell lymphoma. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Ann Oncol. 1999; 10(12):1433-40.
14. Cortelazzo S, Rossi A, Oldani E, Oldani E, Zucca E, Tondini C, et al. The modified International Prognostic Index can predict the outcome of localized primary intestinal lymphoma of both extranodal marginal zone B-cell and diffuse large B-cell histologies. Br J Haematol. 2002;118(1):218-28.

Incidencia de cáncer de piel en Zacatecas

José Luis Pinedo-Vega,[a] Rosalba Castañeda-López,[a]
J. Ignacio Dávila-Rangel,[a] Fernando Mireles-García,[a] Carlos Ríos-Martínez,[a]
Adrián López-Saucedo[b]

Skin cancer incidence in Zacatecas

Background: Skin cancer is the most frequent cancer related to ultraviolet radiation. The aim was to estimate the incidence of skin cancer type, melanoma and non-melanoma in Zacatecas, Mexico.
Methods: An epidemiological study was carried out during the period from 2008 to 2012. The data were obtained from the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Secretaría de Salud de Zacatecas (SSZ) and a private source, the Centro Médico Alameda. The incidence and the global prevalence were estimated.
Results: We studied 958 skin cancer cases, histopathologically confirmed. The cases were distributed as: 63.6 % basal cell carcinomas, 25.8 % squamous cell carcinomas, and 10.6 % melanoma. Significantly higher proportions were observed in women in the basal cell carcinomas (60.4 %) and squamous cell carcinomas (53.4 %). However, in the case of melanoma, the major proportion was observed in men (55.9 %). The more frequent skin cancer location was the face and for basal cell carcinoma was the nose (53 %); for squamous cell carcinomas were the lips (36 %), and for melanoma it was also the nose (40 %). The skin cancer incidence was estimated in 20 cases for each 100 000 inhabitants. Linear regression analysis showed that the skin cancer is increasing at an annual rate of 10.5 %.
Conclusions: The anatomical location indicates that solar UV radiation is a risk factor, since the face is the zone with major exposure to solar radiation.

Keywords	Palabras clave
Skin neoplasms	Neoplasias cutáneas
Radiation-induced neoplasms	Neoplasias inducidas por radiación
Melanoma	Melanoma
Basal cell carcinoma	Carcinoma basocelular

Recibido: 17/12/2013 **Aceptado:** 27/01/2014

En el cáncer de piel se distinguen dos categorías: melanoma y no-melanoma. El melanoma es el cáncer de piel menos común, pero potencialmente más letal: aunque representa solo alrededor de 3 % de los casos de cáncer de piel, es el causante de 75 % de las muertes por este tipo de neoplasias.[1] El número de casos de cáncer en hombres es superior al de las mujeres (52.3 % comparado con 47.7 %).[2]

En 2008, el melanoma fue considerado el octavo tipo de cáncer en los países desarrollados. La incidencia fue de 9.5 casos en hombres y 8.6 en mujeres por cada 100 000 habitantes; la tasa de mortalidad fue de 1.8 casos en hombres y 1.1 en mujeres por cada 100 000 habitantes. En los países en desarrollo, la incidencia del melanoma fue estimada en 0.7 casos por cada 100 000 hombres y 0.6 casos por cada 100 000 mujeres, en tanto que la tasa de mortalidad fue de 0.3 casos en hombres y mujeres. La incidencia en los países desarrollados es de 13 a 14 veces la de las naciones en desarrollo.

Si bien el melanoma no aparece entre los 10 primeros tipos de casos de cáncer y representa apenas 0.4 % del número total de casos de cáncer, su incidencia continúa incrementándose, mientras que la de muchos tipos de cáncer de piel está disminuyendo en algunos países desarrollados.[3,4] Australia y Nueva Zelanda tienen la incidencia más alta de cáncer de piel en el mundo. En ambos, el melanoma es el tipo de cáncer más común en personas entre los 15 y 44 años de edad.[5,6]

La mayoría de los casos de cáncer de piel es causada por la sobreexposición a los rayos UV solares o de cámaras de bronceado.[7-9]

La supervivencia a cinco años de los sujetos con melanoma ha sido estimada entre 80 y 90 % y a 10 años es de 75 %.[2,10,11]

Si bien el cáncer de piel no-melanoma es más común, es altamente curable. Este tipo incluye dos subtipos de carcinomas: el basocelular y el espinocelular. El carcinoma basocelular raras veces genera metástasis, mientras que el espinocelular puede diseminarse a otras partes del cuerpo si no hay un tratamiento oportuno. En todo el orbe, ambos son los tipos de cáncer más comunes en la población blanca, pero a pesar de ello se sabe mucho más sobre la epidemiología del melanoma.

El cáncer de piel no-melanoma ha sido el tipo de cáncer de mayor progresión en el mundo. Entre

[a]Universidad Autónoma de Zacatecas
[b]Laboratorio de Patología Alameda

Zacatecas, Zacatecas, México

Comunicación con: José Luis Pinedo-Vega
Teléfono: (492) 922 7043
Correo electrónico: jlpv85@gmail.com

Resumen

Introducción: el cáncer de piel es una neoplasia relacionada con la radiación ultravioleta solar. El objetivo fue estimar la incidencia del cáncer de piel de tipo melanoma y no-melanoma.
Métodos: se llevó a cabo un estudio epidemiológico entre 2008 y 2012 en Zacatecas, México. La información se obtuvo de los registros confirmados de cáncer de piel en el Instituto Mexicano del Seguro Social, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, la Secretaría de Salud de Zacatecas y el laboratorio privado del Centro Médico Alameda. Se calculó la incidencia y la prevalencia global.
Resultados: se estudiaron 958 casos de cáncer de piel: 63.6 % de carcinoma basocelular, 25.8 % de espinocelular y 10.6 % de melanoma. Se observó una mayor prevalencia de mujeres: 60.4 % en carcinoma basocelular y 53.4 % en carcinoma espinocelular. En el melanoma prevalecieron los hombres (55.9 %). La región anatómica donde predominó el cáncer de piel fue la cara: la nariz (53 %) en carcinoma basocelular, los labios (36 %) en carcinoma espinocelular y la nariz (40 %) en melanoma. La incidencia estimada fue 20 casos por cada 100 000 habitantes. El análisis de regresión lineal mostró que el cáncer de piel se incrementa 10.5 % anualmente.
Conclusiones: la ubicación de las lesiones sugiere que un factor de riesgo es la exposición a los rayos solares UV.

1992 y 2006, en Estados Unidos aumentó 4.2 % por año.[12] Comenzó a llamar la atención hace apenas una década, no tanto por su peligrosidad sino porque su atención médica representa un problema de salud pública en términos financieros.[13-16] En 2008, el número de nuevos casos de cáncer de piel no-melanona fue estimado en 434 000, de los cuales 296 000 fueron carcinoma basocelular y 138 000 fueron carcinoma espinocelular.[17]

En América Latina, en materia de epidemiología del cáncer de piel se destacan como constantes la escasa información respecto a las tasas de incidencia y de mortalidad y su asociación con el origen étnico.[18,19]

En México, debido a que no todos los laboratorios están dados de alta en el Registro Histopatológico de Neoplasias Maligna, no hay una forma de registro único de las neoplasias y un número indeterminado de casos es tratado sin estudio histopatológico confirmatorio; adicionalmente, es probable que un grupo de pacientes ni siquiera acuda a atención médica.[19,20] En tales condiciones, el cáncer de piel no se reconoce propiamente como un problema de salud pública en nuestro país.

Los estudios epidemiológicos de melanoma en México son escasos y los que existen tienen enfoques diversos; muy pocos han reportado la incidencia del cáncer de piel.[21,22] En 1998, Parada *et al.*[23] llevaron a cabo una primera estimación de la incidencia del melanoma: 1.01 casos por cada 100 000 habitantes. En 2008, la Secretaría de Salud reportó una tasa de mortalidad por melanoma de 1.2 % por cada 100 000 habitantes.[21,22] Entre 1994 y 2004, la proporción de casos de melanoma en mujeres fue estimada en 57.1 %.[24] Este dato contrasta con las cifras internacionales que indican una mayor proporción en hombres (52.3 % comparado con 47.7 % en mujeres). En el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), en San Luis Río Colorado, Sonora, en el periodo de 1986 a 1995 se registraron 60 casos de cáncer de piel: 76 % de carcinoma basocelular, 15 % de espinocelular y 6.6 % de melanoma.[25]

Por tipo de patología, la proporción del melanoma en México en 2003 fue estimada en 9.02 %.[22] En el Hospital General "Dr. Manuel Gea González", entre 1995 y 2005 se encontraron 1326 casos de cán-

Cuadro I Distribución de casos de cáncer de piel en Zacatecas, por sexo y e institución

Año	ISSSTE		IMSS		SSZ		Particular		
	Mujeres *n*	Hombres *n*	Mujeres *n*	Hombres *n*	Mujeres *n*	Hombres *n*	Mujeres *n*	Hombres *n*	Total *n*
2008	16	8	35	30	26	23	7	7	152
2009	17	9	35	26	29	27	17	7	167
2010	16	10	46	44	28	16	14	22	196
2011	12	17	48	40	36	28	25	11	217
2012	28	12	51	37	42	30	17	9	226
Total	89	56	215	177	161	124	80	56	958

ISSSTE = Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
IMSS = Instituto Mexicano del Seguro Social
SSZ = Secretaría de Salud de Zacatecas

cer de piel: 67 % de carcinoma basocelular, 19 % de carcinoma espinocelular y 8 % de melanoma.[26] Sin embargo, no fue posible cuantificar las incidencias por patología, dado que a dicho hospital llegan pacientes de todo el país. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en Zacatepec, Morelos, en el periodo de 2006 a 2007 se identificaron 55 casos de cáncer de piel: 65 % de carcinoma basocelular, 31 % de espinocelular y 3.6 % de melanoma.[27]

En el estado de Zacatecas, en un periodo de 10 años (de 1998 a 2007), se encontraron 731 casos de cáncer de piel: 62.1 % correspondió a carcinoma basocelular, 26.3 % a carcinoma espinocelular y 11.8 % a melanoma.[28] Las incidencias correspondientes a las tres patologías indicaron 1.4 casos de melanoma y 10.6 casos de cáncer de piel no-melanoma por cada 100 000 habitantes (7.5 casos de carcinoma basocelular y 3.1 de carcinoma espinocelular).

Tanto la incidencia estimada de melanoma en Zacatecas (1.4 casos por cada 100 000 habitantes) como la evaluada por Parada *et al.*[23] (1.01 casos por cada 100 000 habitantes) son superiores a 0.4 casos por cada 100 000 habitantes, incidencia estimada para países en desarrollo. Esto refuerza la conclusión de Schmerling *et al.*[18] para América Latina respecto a la escasez de estudios epidemiológicos y al hecho de que pocos informan tasas de incidencia. A pesar de la escasa investigación al respecto, México no puede ser caracterizado con el nivel de incidencia estimado para los países en desarrollo, si bien por fortuna dista mucho del nivel de los países desarrollados.

El presente estudio tuvo como objetivo redimensionar la epidemiología del cáncer de piel en Zacatecas, entidad federativa que tiene una extensión territorial de 75 416 km^2 y se encuentra en el centro norte del país, sobre el Trópico de Cáncer. La altitud sobre el nivel del mar varía entre 1800 y 2500 m, con una altitud media sobre el nivel del mar de 2230 m. El tiempo mínimo de insolación solar es de 10 horas 47 minutos en invierno y el tiempo máximo, de 13 horas 29 minutos en el verano, con un promedio anual de insolación de 12 horas 8 minutos.

Las características geográficas del estado (el cual es cruzado por el Trópico de Cáncer y se encuentra a una altitud considerable) son responsables de que tres cuartas partes del territorio zacatecano correspondan a zonas áridas y semiáridas, con un clima seco y semiseco. La atmósfera es relativamente transparente en la mayor parte del año y del territorio del estado, lo que ocasiona elevados niveles de radiación UV.

Como hipótesis de la presente investigación, se asumió que la incidencia de cáncer de piel en Zacatecas debe estar entre las más elevadas del país y que ha aumentado en el transcurso del tiempo.

Métodos

Estudio epidemiológico de los casos de cáncer de piel no-melanoma y melanoma en el estado de Zacatecas, que abarcó el periodo de 2008 a 2012. La información se obtuvo de los archivos de los exámenes histopatológicos confirmatorios de tumor maligno practicados en los laboratorios de las instituciones de salud del estado: el IMSS, el ISSSTE, la Secretaría de Salud de Zacatecas (SSZ), así como en el laboratorio privado del Centro Médico Alameda, el de mayor cobertura y mejor sistema de registro del estado.

La incidencia del cáncer de piel se calculó conforme registros de 2010, año en que se generaron estadísticas de población. Dado que el registro de las biopsias no necesariamente correspondía al año de la aparición de las patologías, en lugar de tomar los casos registrados en el 2010 se tomó el promedio de los cinco años de estudio.

Estimación en forma global

Si se conociera la totalidad de los casos, teóricamente la incidencia podría estimarse dividiendo el número promedio por año de casos de cada patología entre los habitantes del estado y prorrateando para 100 000 habitantes, sin embargo, es poco probable que la suma

Cuadro II Distribución de casos de cáncer de piel en Zacatecas, por tipo neoplasia y sexo

	Carcinoma basocelular			Carcinoma espinocelular			Melanoma			Total
	Mujeres *n*	Hombres *n*	Suma *n*	Mujeres *n*	Hombres *n*	Suma *n*	Mujeres *n*	Hombres *n*	Suma *n*	
2008	57	41	98	16	22	38	11	5	16	152
2009	65	37	102	27	23	50	6	9	15	167
2010	70	54	124	32	26	58	2	12	14	196
2011	79	51	130	25	26	51	17	19	36	217
2012	97	58	155	32	18	50	9	12	21	226
Total	368	241	609	132	115	247	45	57	102	958

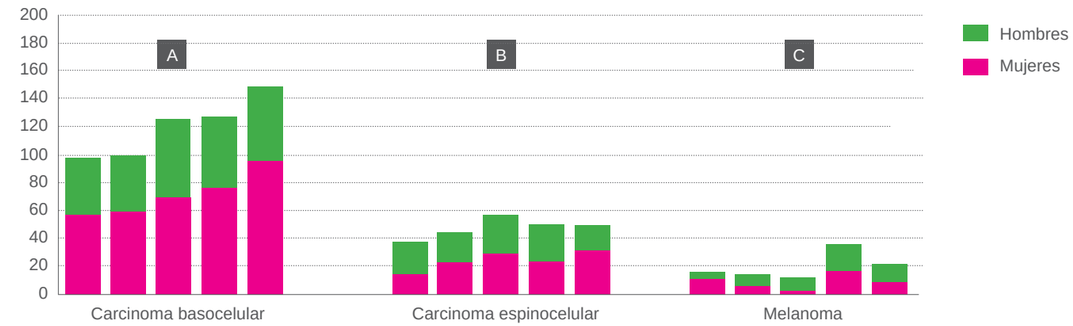


Figura 1 Casos de cáncer en Zacatecas según su tipo por año (2008-2012)

de los casos de las instituciones de salud y del laboratorio privado represente la totalidad. Si solo se toman estos datos, que son los disponibles, indudablemente se incurre en el error de dejar fuera a pacientes tratados sin estudio histopatológico, que acuden a otros laboratorios o a estados vecinos o que simplemente no se atienden.

No obstante ese dato resulta útil, puesto que representa la estimación más pobre. Haciendo los cálculos de esta manera se obtiene una incidencia de 1.34 para melanoma, 3.31 para carcinoma espinocelular y 8.17 para carcinoma basocelular.

Estimación por institución

En forma alterna se puede estimar la incidencia por institución relacionando el número de casos registrados en cada institución con el número de derechohabientes o afiliados de dicha institución. No se hizo la relación de los casos de laboratorio privado ya que no fue posible establecer el número de usuarios ni a qué sector de la sociedad pertenecían los pacientes; además, el número de casos registrados en un solo laboratorio privado no representa a la población que no tiene acceso a los servicios de salud.

Resultados y discusión

En el cuadro I se registra el número de los casos de cáncer cutáneo por institución y año, sin distinción de patología. Independientemente de la institución o laboratorio de análisis, el número de casos de cáncer de piel no-melanoma fue superior en las mujeres, cuya frecuencia fue de 56.9 %, lo que implica una razón de mujeres:hombres de 1.3:1.

En el cuadro II se presenta la distribución de los casos de cáncer de piel por tipo de patología y por sexo en el periodo de 2008 a 2012. En cuanto al carcinoma basocelular, 60.4 % fue del sexo femenino y 39.6 % del masculino. En el carcinoma espinocelular, 53.4 % fue del sexo femenino y 46.6 % del masculino. Esta proporción es similar a la reportada por el Instituto Nacional de Cancerología respecto al melanoma: 57.1 % en mujeres entre 1994 y 2004.[24]

Sin embargo, para el melanoma la proporción de hombres fue mayor: 44.1 % fue del sexo femenino y 55.9 % del masculino, lo cual coincide con lo informado en la literatura internacional.

En los carcinomas basocelular y espinocelular, el número de casos registrados no coincidió con el señalado en la literatura, probablemente porque los hombres le dan menos importancia a las revisiones médicas. Es por ello que debe haber un subregistro del número de casos de cáncer de piel no-melanoma en los hombres.

En el cuadro II se observa un incremento progresivo en el conjunto de patologías. El ajuste lineal de los datos pone en evidencia un incremento de 19.8 casos (10.2 %) por año para el conjunto de las tres patologías, con un coeficiente de correlación de 0.9666.

En forma separada, por patologías, solo el carcinoma basocelular presentó un comportamiento lineal, con aumento anual de 14.2 casos (11.8 %), con un coeficiente de correlación de 0.9272.

En la figura 1A se muestra la evolución de los casos de carcinoma basocelular, espinocelular y melanoma, respectivamente.

En el carcinoma espinocelular y el melanoma, el ajuste lineal arroja un aumento de 2.5 y 3.1 casos por año, pero como lo muestran las figuras 1B y 1C, realmente no existió un comportamiento lineal; los coeficientes de correlación son tan solo de 0.069 y 0.051, respectivamente.

La distribución de los casos de cáncer de piel por edades se muestra en el cuadro III. La mayor frecuencia se presentó en personas entre los 70 y 79 años de

Cuadro III Distribución de casos de cáncer de piel en Zacatecas, por grupo etario y año

Grupo etario	Año					Total	
	2008	2009	2010	2011	2012		
	n	*n*	*n*	*n*	*n*	*n*	%
1-19	2	2	0	0	0	4	0.5
20-29	4	0	2	1	0	7	0.7
30-39	5	6	4	5	9	29	3.2
40-49	11	10	13	12	19	65	6.7
50-59	21	21	25	28	32	127	13.2
60-69	35	32	41	41	43	192	20.1
70-79	33	29	54	49	47	212	22.1
80-89	19	36	23	32	39	149	15.5
> 90	7	5	7	10	8	37	3.8
Sin dato	15	26	27	39	29	136	14.2
Total	152	167	196	217	226	958	100.0

edad. El 49.2 % de los casos se manifestó en personas de 60 a 79 años. El 82.8 % de los casos de cáncer de piel correspondió a personas de 50 a 89 años de edad. Cabe resaltar, como un error en los registros, que en 136 casos no se especificó la edad del paciente.

De acuerdo con los informes del Instituto Nacional de Estadística y Geografía,[29] en 2010, la proporción de afiliados al Seguro Popular representó 34.6 % de la población, la de derechohabientes del IMSS 26.6 %, la del ISSSTE 6.9 %, la de habitantes sin afiliación fue de 30.5 %. En 2010, la población total del estado fue 1 490 668 habitantes.[30] Conforme las proporciones anteriores, el Seguro Popular tuvo 515 771 afiliados, el IMSS tuvo 396 517 derechohabientes y el ISSSTE, 102 856 derechohabientes.

En el cuadro IV se presentan los valores estimados de incidencia por patología y por institución. Resulta interesante que en el melanoma, los cálculos de incidencia para las tres instituciones fueron similares; seguramente porque la gravedad del problema obliga a los pacientes a buscar atención médica. En el cáncer de piel no-melanoma, la estimación de las incidencias fue diferenciada por institución. La mayor disparidad correspondió al carcinoma basocelular: la incidencia más elevada correspondió al ISSSTE, 20.03 casos por cada 100 000 habitantes; no muy lejos le siguió el IMSS, con 14.07, pero lejos se encontró la SSZ, con tan solo 4.88. Este valor de incidencia está muy por debajo de la estimación global del carcinoma basocelular (8.17), que de por si era pobre. Esto puede ser un indicador de que la población con acceso a la SSZ subestima realizarse una revisión médica por alteraciones mínimas.

Podría parecer que el valor estimado para el ISSSTE es el más exagerado, sin embargo, se trata de biopsias confirmadas, esto quiere decir que reflejan una realidad. Dado que al ISSSTE están afiliados los trabajadores al servicio del estado, se puede asumir que es el sector de la población más informado y que puede estar más pendiente de cualquier tipo de alteración. En consecuencia, no es descartable que las estimaciones del ISSSTE reflejen lo que podría ser la realidad. A falta de elementos, puede considerarse que esta es la estimación más alta: 2.13 para melanoma, 6.06 para carcinoma espinocelular y 20.03 para carcinoma basocelular.

A reserva de que se estudie la situación, los derechohabientes del ISSSTE ocupacionalmente no pueden ser los más expuestos a la radiación solar. En consecuencia, aun esta estimación, la más alta, puede subestimar la situación real del estado.

En contraparte, la incidencia estimada con los datos de la SSZ parece ser la más lejana de la realidad. Muchos factores pueden intervenir en este resultado: es posible que numerosos casos no sean sometidos a análisis histopatológicos, que las personas que acuden a la SSZ sean las menos informadas o las que subestiman hacerse una revisión médica.

Estimación promedio

Una variante conservadora para estimar las incidencias puede hacerse calculando el valor promedio y relacionando su desviación estándar; en tal caso las incidencias promedio estimadas ($\bar{x}$ ± DE) serían 1.99 ± 0.21 para melanoma, 4.73 ± 1.13 para carcinoma espinocelular y 12.99 ± 7.63 para carcinoma basocelular.

Puede apreciarse que las estimaciones más baja y más alta para carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular prácticamente quedaron incluidas dentro de la desviación estándar, con excepción del melanoma, en el caso de la estimación más baja.

Cuadro IV Incidencia estimada por tipo de cáncer de piel y por institución en instituciones de salud de Zacatecas (2010)

Afiliación	Carcinoma basocelular	Carcinoma espinocelular	Melanoma
Seguro Popular	4.88	4.18	1.97
IMSS	14.07	3.98	1.71
ISSSTE	20.03	6.03	2.13
$\bar{x}$ ± DE	12.99 ± 7.63	4.73 ± 1.13	1.99 ± 0.21

ISSSTE = Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
IMSS = Instituto Mexicano del Seguro Social

Distribución anatómica de las neoplasias

De los 958 casos registrados de cáncer de piel, solo en 234 neoplasias se especificó su ubicación anatómica: 137 casos correspondieron a carcinoma basocelular y, con excepción de uno en el hombro, todos ellos ubicados en la cabeza; 69 casos correspondieron a carcinoma espinocelular y solo uno de ellos se ubicó en una extremidad superior; 28 de las neoplasias correspondieron a melanoma, 18 se localizaron en la cabeza, cuatro en las extremidades superiores, cinco en las extremidades inferiores y uno en el tronco.

La nariz, los párpados y las orejas son los órganos más afectados por el carcinoma basocelular y los labios por el carcinoma espinocelular; respecto al melanoma, las lesiones se distribuyen en todo el cuerpo. Los casos que corresponden a la nuca, seguramente son consecuencia del desuso del sombrero. El hecho de que la mayoría de los casos se localizara en la cabeza evidencia que el factor de riesgo es la radiación UV solar, dado que justamente la cabeza es la zona más expuesta. En el melanoma en las extremidades inferiores es poco probable que el factor de riesgo sea la radiación solar.

Conclusiones

La pretensión de este estudio fue evaluar la incidencia del cáncer de piel en el estado de Zacatecas. Como hipótesis se asumió que, debido a la ubicación geográfica, la población del estado potencialmente puede estar expuesta a niveles de radiación UV solar de los más elevados del país.

Los datos se obtuvieron de los archivos de los exámenes histopatológicos de las instituciones de salud pública: IMSS, ISSSTE, SSZ, así como de una institución del sector privado.

Las frecuencias del cáncer de piel en el periodo de estudio resultaron ser las siguientes: melanoma 10.6 %, carcinoma espinocelular 25.8 % y carcinoma basocelular 63.6 %, más altas que las registradas en México. Este es un argumento en favor de la suposición de que en Zacatecas, por su ubicación geográfica, debe haber una de las mayores proporciones de casos de cáncer de México.

No hay informes del ensamble de las patologías del cáncer de piel en México, solo del melanoma. La proporción de melanoma informada por la Secretaría de Salud en el 2003 fue de 9.02 %[22] y la reportada por Reyes *et al.*[26] en 2007 fue de 8 %.

Se observó una relación superior en mujeres: para carcinoma basocelular 60.4 % y para carcinoma espinocelular 53.4 %. La relación se invirtió en el melanoma (44.1 % se presentó en el sexo femenino y 55.9 % en el masculino), lo cual coincide con los informes previos, a diferencia del cáncer de piel no-melanoma. Dado que en el melanoma la relación entre hombres y mujeres coincide con los hallazgos asentados en la literatura, es de esperar que en el cáncer de piel no-melanoma debiera también coincidir. Una primera conclusión parcial podría ser que las incidencias para cáncer de piel no-melanoma en los hombres están subestimadas.

Por grupos de edad, la frecuencia más alta correspondió al grupo de 70 a 79 años, con 212 casos (25.8 %); le siguió el grupo de 56 a 69 años, con 192 casos (23.4 %). En el melanoma, la frecuencia más alta en mujeres correspondió al grupo de 60 a 69 años (32 %), le siguió el grupo de 70 a 79 años (25 %); en los hombres, la frecuencia más alta fue en el grupo de 70 a 79 años (25 %) y le siguió el de 60 a 69 años (22 %).

Esto indica que la situación no es reciente, por lo tanto, los factores de riesgo son permanentes y están relacionados con la ubicación geográfica del estado y la exposición al sol.

Esta situación puede no ser exclusiva de Zacatecas, sino presentarse en forma similar en regiones del altiplano y semidesérticas, o en zonas de gran altitud. En general, en toda la república mexicana debe haber un nivel de riesgo importante de desarrollar cáncer de piel, puesto que el país está prácticamente sobre el Trópico de Cáncer y en las latitudes correspondientes el menor espesor de la capa de ozono estratosférico.[31] Lo anterior quiere decir que el nivel de protección natural contra la radiación UV solar no es grande.

Probablemente lo que ha impedido que los niveles de incidencia de cáncer de piel en México no sean similares a los de Australia —localizada en latitudes por debajo y por arriba del trópico de Capricornio— es que en México predomina la piel morena y que se ha usado sobrero y manga larga. Para fundamentar esta aseveración sería necesario correlacionar los casos con el tipo de piel y niveles de exposición.

Las diferencias encontradas en las frecuencias de cáncer de piel no-melanoma por institución pueden interpretarse como reflejo de la importancia que se otorga al problema del cáncer de piel, tanto por parte de los derechohabientes como del sector salud. Específicamente, la baja incidencia de cáncer de piel no-melanoma estimada para la SSZ puede deberse a que a no todos los pacientes se les realizan exámenes histopatológicos o que los mismos derechohabientes no le dan importancia a las lesiones de la piel. Las estimaciones del cáncer de piel no-melanoma en la SSZ en realidad deberían ser del triple de la estimada. Es esperable que el valor más probable sea del orden del estimado para el ISSSTE.

En el 2013, en Estados Unidos, la incidencia de melanoma fue de 24 casos por cada 100 000 habitantes, es decir, más de 10 veces la incidencia estimada para el melanoma en Zacatecas.

La incidencia del cáncer de piel en Zacatecas resulta ser pequeña comparada con las reportada para países con población de piel blanca, sin embargo, es evidente que se está convirtiendo en un problema de salud pública en términos de atención médica, tratamiento y, en consecuencia, de financiamiento.

En este estudio no se pudo esclarecer si ha aumentado el número de casos o de registros. Nos inclinamos a interpretar que está aumentando el registro. Si la frecuencia de cáncer de piel no-melanoma en hombres fuera igual que la encontrada en la literatura, el número de casos sería 30 % mayor que el identificado, de 1300 casos, y las incidencias superiores a las estimadas. Adicionalmente, hay un vacío enorme de información respecto a los pacientes que acuden a los laboratorios privados y los tratados sin estudio histopatológico.

En consecuencia, el presente estudio solo es una aproximación que permite esclarecer algunos aspectos de este problema de salud.

Recomendaciones

- Es necesario insistir en la difusión y puesta en práctica de medidas de prevención contra el cáncer de piel.
- Sería recomendable establecer una política nacional para el registro y atención de los pacientes con cáncer de piel. Dado que el tratamiento del cáncer de piel se instaura previo diagnóstico con examen histopatológico, todos los laboratorios de patología deberían estar registrados y supervisados por el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, así como remitir los registros a esta organización. Si se realizara lo anterior, los cálculos de las incidencias en el país podrían estar al día, por estados y municipios.
- Es indispensable asentar en los archivos histopatológicos el color de la piel del paciente, con la finalidad de esclarecer aspectos de tipo étnico.
- Es necesario asentar la ubicación anatómica de las neoplasias.
- No debe omitirse la edad, el sexo, la ocupación ni frecuencia de la exposición solar en los registros de los pacientes con diagnóstico de cáncer de piel.

Agradecimientos

A las autoridades del IMSS, ISSSTE y SSZ del estado, así como al Laboratorio de Patología Alameda de Zacatecas, por permitir el acceso a sus archivos histopatológicos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Brady MS, Kaushal A, Ko C, Flaherty K. Melanoma and other skin cancers. En: Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, editores. Cancer management: A multidisciplinary approach: Medical, surgical & radiation oncology. Twelfth edition. Norwalk, CT: CMP Medica; 2009. p. 1-24.
2. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2008. ACS; Atlanta, GA: 2010. Disponible en http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/2008cafffinalsecuredpdf.pdf
3. American Cancer Society. [Sitio web]. Global cancer facts & figures. Second edition. ACS; Atlanta, GA: 2008. Disponible en http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveilance/documents/document/acspc-027766.pdf
4. American Cancer Society, Cancer facts & figures, 2013. Disponible en: http://www.cancer.org/Research/CancerFactsStatistics/2013-cancer-facts-and-figures.pdf
5. Australian Institute of Health and Welfare. [Sitio web]. Cancer in Australia: An overview, 2008. Canberra, Australia: AIHW/AACR; 2008. Disponible en http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=6442454588
6. Australian Institute of Health and Welfare. [Sitio web]. Cancer in Australia: an overview, 2012. Canberra, Australia: AIHW/AACR; 2012. Disponible en http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=60129542353
7. Cancer Research UK. [Sitio web]. Skin cancer. Disponible en http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/Product/CS_CS_SKIN.pdf
8. World Health Organization. [Sitio web]. Sunbeds, tanning and UV exposure. [Fact sheet, no. 287 Interim revision April 2010]. Disponible en http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs287/en/
9. Marks R. An overview of skin cancers. Incidence and causation. Cancer 1995;75(2 Suppl):607-12.
10. Cancer Research UK. Skin Cancer Statistics. Disponible en http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/skin/?script=true
11. Australian Institute of Health and Welfare. [Sitio web]. Cancer survival and prevalence in Australia: cancers diagnosed from 1982 to 2004. Canberra, Australia: AIHW/AACR; 2008. Disponible en http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=6442454567
12. Jemal A, Saraiya M, Patel P, Cherala SS, Barnholtz-Sloan J, Kim J, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. J Am Acad Dermatol. 2011;65(5):S1725.e13.
13. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR, Feldman SR, Fleischer AB, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. Arch Dermatol. 2010;146(3):283-7.
14. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB Jr, Goldman ND, Acostamadiedo JM, et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. J Am Acad Dermatol. 2003;48:425-9.
15. Australian Institute of Health and Welfare. [Sitio web]. Health system expenditures on cancer and other neoplasms in Australia, 2000-1. Canberra, Australia: AIHW/AACR; 2005. Disponible en http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=6442457403
16. Marloes F, Karahalios A, Sharma N, English DR, Giles GG, Sinclair RD. Non-melanoma skin cancer in Australia. Med J Aust. 2012;197(10):565-8.
17. Australian Institute of Health and Welfare. [Sitio web]. Non-melanoma skin cancer: General practice consultations, hospitalisation and mortality. Canberra, Australia: AIHW/AACR; 2008. Disponible en http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=6442454591
18. Schmerling RA, Loria D, Cinat G, Ramos WE, Cardona AF, Sánchez JL, et al. Cutaneous melanoma in Latin America: The need for more data. Rev Panam Salud Publica. 2011;30(5):431-8.
19. Jurado-Santa Cruz F, Medina-Bojórquez A, Gutiérrez-Vidrio RM, Ruiz-Rosillo JM. Prevalencia del cáncer de piel en tres ciudades de México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(3):253-8. Texto libre en http://revistamedica.imss.gob.mx/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=1033&Itemid=
20. Gutiérrez-Vidrio RM. Cáncer de piel. Rev Fac Med UNAM. [En línea]. 2003;46(4):166-71.
21. Secretaría de Salud. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. México: SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD; 2011. Texto libre en http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/monografias/P_EPI_DE_LOS_TUMORES_MALIGNOS_M%C3%A9xico.pdf
22. Secretaría de Salud. Registro histopatológico de neoplasias malignas. México: Secretaría de Salud; 2003.
23. Parada J, Pineda B, León G. Melanoma maligno cutáneo. Perfil epidemiológico en México. Gac Med Oncol. 2003;2(2):17-22.
24. Martínez-Said H, Cuéllar-Hubbe M, Barrón-Velásquez E, Padilla RA, Herrera-Gómez A, López-Graniel CM, et al. Epidemiology of cutaneous melanoma in México (1980-2002). Eur J Surg Oncol. 2004;30(2):163.
25. Correa-Aranda MA. Cáncer de piel en la Clínica Hospital ISSSTE, San Luis Río Colorado, Sonora (1986-1995). Memorias del XVII Congreso Mexicano de Dermatología, Monterrey, Nuevo León, 1996. p. 327-31.
26. Reyes-Martínez G, Romero-Guerra AL, Alcántara-Hernández P, Mata-Miranda MP, Parraguirre S, Vega-Memije E. Caracterización epidemiológica y concordancia clínico-patológica del cáncer de piel en el Hospital Dr. Manuel Gea González. Dermatología, Cosmética, Médica y Quirúrgica (DCMQ) 2007;5(2): 80-7.
27. López-Cruz ZC. Incidencia de carcinoma basocelular y epidermoide. Dermatologia Rev Mex. 2007;51(4): 149-53.
28. Pinedo JL, Castañeda R, McBride LE, Dávila JI, Mireles F, Ríos C. Estimates of the skin cancer incidence in Zacatecas, México. Open Dermatol J. [En línea]. 2009;3:58-62. Disponible en http://www.benthamscience.com/open/todj/articles/V003/58TODJ.pdf
29. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. [Sitio web]. Panorama sociodemográfico de Zacatecas 2011. México: INEGI; Disponible en http://www.inegi.org.mx/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/censos/poblacion/2010/panora_socio/zac/Panorama_Zac.pdf
30. Servicios de Salud de Zacatecas. [Sitio web]. Distribución de la población por grupo de edad y sexo 2012. Disponible en http://www.saludzac.gob.mx/site/index.php/estadisticas/14-simples-articulos/126-cuadro1.html
31. Pinedo JL, Ríos C, Mireles F, García-Saldívar VM, Dávila-Rangel JI, Espinosa JR. Assessment of the Latitudinal Behavior of Total Column Ozone at Nine Discrete 1º-Wide Latitude Bands, from TOMS and OMI Data. The Open Atmospheric Science Journal. 2013;7:92-108. Disponible en http://www.benthamscience.com/open/toascj/articles/V007/92TOASCJ.pdf

Condición clínica a la hospitalización y relación con el ingreso a terapia intensiva pediátrica

Eva Karina Rodríguez-Jáuregui,[a] Andrés Blanco-Montero,[b]
José Iglesias-Leboreiro,[c] Isabel Bernárdez-Zapata,[d]
Mario Enrique Rendón-Macías[a,e]

Clinical conditions at hospitalization and its relation with admission to pediatric intensive care unit

Background: The admission to a pediatric intensive care unit (PICU) depends on several factors, but the chances of recovery of the patient are the main cause. Most of the patients are admitted from urgency or surgery room, and a minority from hospitalization areas. The aim of this study was to find the differences between the clinical conditions at the time of hospitalization and when the patients were transferred to PICU.
Methods: Retrospective cohort study of 78 children under 17 years of age with a hospital stay before their admission to the PICU. We measured respiratory, cardiovascular, neurological and metabolic conditions, when patients were admitted at hospitalization, and also for their admission to PICU. A evaluation of Pediatric Index of Mortality at the time of the admission to the PICU was applied. We analyzed the differences between those admitted before 24 hours of stay and those after 24 hours
Results: 44 patients (56.4 %) were less than 24 hours in a hospital ward and they had more unstable symptoms since their admission; most of them were previously healthy infants with acute diseases or severe injuries. In those patients with more than 24 hours of stay (43.6 %), and with better conditions at admission, the decision was related to complications with a former disease (23.5 % oncologic patients).
Conclusions: Medical conditions at the time of admission to a hospital could alert the medical staff for the early decision to transfer a patient to the PICU. Health history or previous diseases are important.

Keywords	Palabras clave
Intensive care	Cuidados intensivos
Hospitalization	Hospitalización
Hospital rapid response team	Equipo hospitalario de respuesta rápida

Recibido: 29/10/2013 **Aceptado:** 06/02/2014

La unidad de cuidados intensivos pediátricos es un servicio creado para la vigilancia continua y el tratamiento inmediato de los pacientes que presentan trastornos de las funciones vitales que ponen en peligro su vida.[1,2] La decisión del ingreso a estas unidades depende de varios factores, pero la principal ha sido la posibilidad de recuperación del paciente, para ello se han desarrollado instrumentos como el Índice de Mortalidad Pediátrica (IMP), el cual determina esta posibilidad conforme el riesgo de presentar fallo de uno o varios órganos.[1] Por otro lado, la Academia Americana de Pediatría ha publicado "los criterios a considerar para la decisión del ingreso a salas de cuidados intensivos", los cuales toman en cuenta las condiciones o enfermedades específicas para una admisión adecuada.

Aunque se respeten lineamientos y modelos propios de cada hospital,[3,4] basar la decisión solo en enfermedades pudiera soslayar situaciones de gravedad no esperadas. Por ello, en algunos hospitales pediátricos se han formado los "equipos de respuesta rápida", que con base en criterios de vigilancia preestablecidos para riesgo de deterioro deciden el momento más oportuno para iniciar el manejo de urgencia.[5-9] A pesar de su potencial impacto en la calidad de la atención hospitalaria, estos grupos no son frecuentes en los hospitales mexicanos. Más aún, se desconoce si en realidad se requeriría de su integración basada en experiencias actuales.

Al respecto, el Hospital Español de México ha mantenido la decisión de admitir a un menor a la unidad de terapia intensiva pediátrica con base en los criterios de la Academia Americana de Pediatría. Con ello, de 2004 a 2012, 80 % de los pacientes ingresó directamente desde el servicio de urgencias o quirófano. Sin embargo, otro grupo menor fue trasladado desde las salas de hospitalización, pero al no disponer de un equipo de respuesta rápida no se pudo establecer la oportunidad del manejo adecuado. La investigación que se presenta tuvo como objetivos establecer las condiciones al ingreso a la sala y las condiciones clínicas al momento del ingreso a una atención intensiva,

[a]Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle
[b]Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica y Urgencias Pediátricas, Hospital Español de México
[c]División de Pediatría, Hospital Español de México
[d]Especialidad en Pediatría, Universidad La Salle
[e]Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Distrito Federal, México

Comunicación con: Mario Enrique Rendón-Macías
Teléfonos: (55) 5412 9208; (55) 5627 6900, extensión 22497
Correo electrónico: drmariorendon@gmail.com

Resumen

Introducción: el ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UTIP) depende de varios factores, pero el principal es la posibilidad de recuperación del paciente. La mayoría de los pacientes ingresa desde urgencias o el quirófano, sin embargo, un grupo menor es trasladado de las salas de hospitalización. El objetivo de esta investigación fue comparar las condiciones clínicas de niños que ingresaron a la sala de hospitalización con las que presentaron al ser traslados a la UTIP.
Métodos: estudio de cohorte retrospectiva de 78 pacientes menores de 17 años de edad con estancia en la sala de hospitalización antes de ingresar a terapia intensiva. Se evaluaron las condiciones respiratorias, cardiovasculares, neurológicas, hidroelectrolíticas y metabólicas al ingreso a la sala y a la UTIP; así como la calificación del Índice de Mortalidad Pediátrica y las diferencias entre las estancias menores y mayores de 24 horas.
Resultados: 44 pacientes (56.4 %) estuvieron menos de 24 horas en la sala de hospitalización y desde su ingreso tuvieron más datos de inestabilidad; en la mayoría se trató de lactantes previamente sanos con enfermedades agudas o traumatismos severos. En los niños que permanecieron 24 o más horas de estancia (43.6 %), la decisión se relacionó con deterioro por complicaciones de enfermedades previas (23.5 % oncológicos), con mayor estabilidad clínica al ingreso.
Conclusiones: las condiciones de un niño al ingreso a una sala de hospitalización pudieran alertar para trasladarlo tempranamente a terapia intensiva. Los antecedentes de salud o enfermedad previa son importantes.

determinar la oportunidad de respuesta y analizar, en forma indirecta, la posible utilidad de la integración de un equipo de respuesta rápida.

Métodos

Estudio de cohorte retrospectiva de pacientes menores de 17 años de edad atendidos en el Hospital Español entre 2004 y 2012. Se incluyeron todos los niños que posterior a ser internados en las salas de hospitalización para el diagnóstico y tratamiento, requirieron ser atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP).

De cada paciente se registró su edad, sexo, condición nutricia (por somatometría), comorbilidades o enfermedades previas y los diagnósticos de ingreso a la hospitalización y a la UTIP. Asimismo, se recolectó información sobre las características clínicas previas al ingreso en ambos sitios: signos vitales (frecuencia cardiaca y respiratoria, presión arterial y saturación periférica de oxígeno por pulsioximetría), estado neurológico (calificado con Glasgow), condición respiratoria (valorada mediante la escala de Silverman-Anderson), glucemia capilar, condición ácido-base (por gasometría arterial), condición de hidratación y electrólitos séricos (sodio y potasio).

Al ingreso al la UTIP se calculó el índice de riesgo de mortalidad con el IMP adaptado al español.

En todos los pacientes se obtuvo el tiempo de estancia en la sala de atención hospitalaria, a partir de su llegada hasta el ingreso a la UTIP.

Análisis estadístico

En un primer momento se resumieron las características con medidas de frecuencia simple y porcentaje para las variables cualitativas y mediana con rangos para las medidas cuantitativas. En un segundo momento se clasificó a los pacientes en dos grupos según el tiempo de estancia en la sala de hospitalización: menor o mayor de 24 horas, conforme los informes previos.[10] Las características de las condiciones al ingreso a hospitalización entre los dos grupos fueron comparadas con pruebas no paramétricas de χ^2. Para contrastar la evaluación con el IMP entre los grupos se utilizó la prueba *U* de Mann-Whitney.

Para analizar los motivos e implicaciones a futuro del ingreso a la UTIP después de la estancia en una sala de hospital, los diagnósticos se resumieron en grupos de condiciones antes y durante la estancia en la UTIP:

- Pacientes previamente sanos con enfermedades respiratorias agudas que progresaron al deterioro. En este grupo se incluyeron sobre todo enfermedades infecciosas agudas que mostraron incremento paulatino en la función del órgano afectado o con repercusión sistémica, por ejemplo, broncoespasmo que no remitió al manejo y provocó insuficiencia respiratoria grave.
- Pacientes previamente sanos con enfermedad gastrointestinal aguda que progresó a una afección del órgano o sistema o con compromiso generalizado, por ejemplo, gastroenteritis aguda con deshidratación severa y estado de choque.
- Pacientes previamente sanos en los cuales se detectó un antecedente o evento agudo serio con alto riesgo de agravamiento, por ejemplo, traumatismo craneoencefálico o traumatismo abdominal.
- Pacientes previamente sanos con pródromos de una enfermedad grave o quienes ingresaron con poca sintomatología que orientara a un diagnóstico, por ejemplo, cefalea anterior a una neuroinfección.
- Pacientes con enfermedades crónicas, por malformación o daño previo causado por otras enfermedades o síndromes, o que ingresaron por alguna enfermedad agregada aguda que se complicó durante el seguimiento, por ejemplo, paciente con

hidrocefalia tratada mediante derivación ventriculoperitoneal, quien, además, presentaba infección respiratoria que evolucionó a neumonía.

- Pacientes con cáncer en fase de tratamiento, que ingresaron a la sala de hospitalización como parte del protocolo de atención, pero que desarrollaron una complicación meritoria del cuidado intensivo, por ejemplo, astrocitoma o desarrollo de hipertensión intracraneal por edema posterior a quimioterapia.

Cuadro I Características de niños que ingresaron a una unidad de terapia intensiva pediátrica después de estar en una sala de hospitalización (*n* = 78)

Variable	*n*	%
Sexo		
Masculino	42	53.8
Femenino	36	46.2
Grupo de edad		
Lactantes (<2 años)	44	56.4
Preescolares (2-6 años)	15	19.2
Escolares (6-12 años)	12	15.4
Adolescentes (13-17 años)	7	9.0
Estado nutricional		
Nutrido	50	64.1
Desnutrido	28	35.9
Enfermedad concomitante		
Previamente sano	43	55.1
Leucemia	8	10.2
Neoplasia sólida*	5	6.4
Cardiopatía congénita†	4	5.1
Asma	2	2.5
Epilepsia	2	2.5
Laringomalacia	2	2.5
Broncodisplasia pulmonar	2	2.5
Dismorfismo	2	2.5
Parálisis cerebral infantil	1	1.2
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	1	1.2
Hidrocefalia	1	1.2
Insuficiencia renal crónica	1	1.2
Púrpura trombocitopénica	1	1.2
Síndrome nefrótico	1	1.2
Síndrome colestásico	1	1.2
Hipotiroidismo	1	1.2
Total	78	100.0

*Astrocitoma, neuroblastoma, sarcoma sinovial
†Estenosis subaórtica, comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso, tetralogía de Fallot, comunicación interauricular

De acuerdo con estos grupos se analizó el tiempo que estuvieron en las salas de hospitalización antes del ingreso a la UTIP. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 20 y se consideró un nivel de diferencia estadísticamente significativa con una probabilidad de error tipo I menor de 5 %.

Resultados

En el periodo estudiado, 78 niños fueron internados a la UTIP después de ser hospitalizados en sala (cuadro I). Hubo más hombres que mujeres. El grupo de preescolares y lactantes fueron los más numerosos. Sin considerar el estado de nutrición (poco más de la tercera parte sufría desnutrición), en 28 niños (44.9 %) se encontró alguna enfermedad concomitante.

Como se observa en la figura 1, 56.4 % (44 pacientes) estuvo menos de 24 horas en la sala de hospitalización. En el grupo con 24 o más horas de estancia en sala hubo tres pacientes que ingresaron a la UTIP después de los 10 días de hospitalización.

Respecto a las condiciones al ingreso a sala, en el cuadro II se observa que si bien en el grupo de los niños que estuvieron menos de 24 horas hubo mayor frecuencia de polipnea y taquicardia, esta no representó una diferencia estadísticamente significativa. En el resto de los datos se encontraron proporciones semejantes en cuanto a la gravedad de los niños.

Las diferencias entre las condiciones al ingreso a sala y a la UTIP, en el mismo cuadro II se muestra que si bien en el grupo con estancia menor de 24 horas hubo datos clínicos relacionados con agravamiento, solo la proporción de niños con polipnea se incrementó lo suficiente para alcanzar una significación estadística. También en este grupo, en más niños se

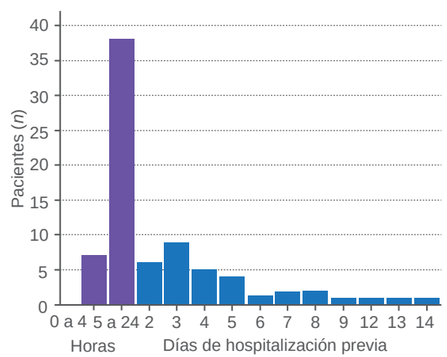


Figura 1 Días y horas (< 24 horas) de estancia en hospitalización antes de ingresar a la unidad de terapia intensiva pediátrica

Cuadro II Condiciones de niños que ingresaron a la sala de hospitalización y fueron trasladados a la UTIP, según el tiempo de estancia en hospitalización

Variable	Menos de 24 horas en sala (*n* = 44)				*p* Intragrupo	Más de 24 horas en sala (*n* = 34)				*p* intragrupo	*p* intergrupo en ingreso a sala
	A la sala		A la UTIP			A la sala		A la UTIP			
	n	%	*n*	%		*n*	%	*n*	%		
Datos clínicos											
Taquicardia	7	15.9	21	47.7	0.69	4	11.8	15	44.1	1.00	0.48
Bradicardia	0	0	1	2.3		0	0	1	2.9		
Polipnea	7	15.9	12	27.3	**0.01**	2	5.9	14	41.2	**0.04**	0.15
Bradipnea	0	0	1	2.3		0	0	2	5.9		
Hipotensión	3	6.8	4	9.1	0.37	2	5.9	6	17.6	0.10	0.89
Hipertensión	4	9.1	7	15.9		2	5.9	7	20.6		
Silverman-Anderson > 2	10	22.7	17	38.6	**0.06**	4	11.8	9	26.5	0.15	0.15
Sat de oxígeno ≤ 90 %	3	6.8	9	20.5	0.21		0	8	23.7	**0.005***	0.14
Cianosis	4	9.1	2	4.5	0.68	1	2.9	2	5.9	1.00	0.27
Glasgow ≤ 13	17	38.6	20	45.5	0.25	14	41.1	18	52.9	0.12	0.68
Convulsiones	0	0	3	6.8	1.00	2	5.9	9	26.5	**0.01**	0.18
Datos de laboratorio											
Sodio											
Hiponatremia	7	15.9	7	17.9	0.09	2	5.9	8	23.5	**0.04**	0.39
Hipernatremia	1	2.3	1	2.3		1	2.9	0	0		
Sin datos	15	34.1	23	52.3		17	50	13	38.2		
Potasio											
Hipocaliemia	0	0	2	4.5	0.13		0	1	2.9	0.18	0.36
Hipercaliemia	4	9.1	3	6.8		2	5.9	1	2.9		
Sin datos	16	36.4	23	52.3		18	52.9	15	44.1		
Glucosa											
Hipoglucemia	1	2.3	0	0	0.32	0	0	0	0	0.16	0.41
Hiperglucemia	0	0	3	6.8		0	0	1	2.9		
Sin datos	16	36.4	30	68.2		17	50	20	58.8		
Equilibrio ácido-base						0					
Acidosis metabólica	7	15.9	13	29.5	0.40	1	2.9	4	11.8	**0.04**	0.13
Acidosis respiratoria	3	6.8	0	0		0	0	3	8.8		
Alcalosis metabólica	0	0	1	2.3		1	2.9	2	5.9		
Alcalosis respiratoria	2	4.5	0	0		2	5.9	0	0		
Sin datos	29	65.9	23	52.3		26	76.5	15	44.1		

Prueba de χ^2 de McNemar o McNemar-Bowker, *Exacta de Fisher de dos colas. UTIP = unidad de terapia intensiva pedíátrica, Sat = saturación

incrementó la puntuación en la escala de Silverman-Anderson por arriba de dos (p = 0.06). En los niños con más de 24 horas de estancia, los cambios más importantes al ingreso a la UTIP fueron el incremento de la presentación de polipnea, la mayor frecuencia de trastornos hidroelectrolíticos, la presencia de crisis convulsivas y trastornos del equilibrio ácido-base (diferencias estadísticamente significativas).

El riesgo de muerte al ingreso a la UTIP, según el IMP fue igual en los dos grupos: 2.7 (0-91 en el grupo con menos de 24 horas en sala y 9.8 (2-90.4) en el de más de 24 horas (p = 0.12)

En el cuadro III se describen los tipos de pacientes que pasaron de la sala de hospitalización a la UTIP. Muchos de los niños que permanecieron menos de 24 horas en la sala con anterioridad estuvieron sanos, presentaron enfermedades agudas (respiratorias, gastrointestinales o neuroinfecciosas) difíciles de controlar en sala o condiciones personales. Otro grupo menos frecuente fueron los pacientes previamente

Cuadro III Condiciones al ingreso de niños que permanecieron en la sala de hospitalización y fueron trasladados a la UTIP, según el tiempo de estancia en sala (n = 78)

Condición en sala	Motivo de ingreso a UTIP	Tiempo de estancia en sala de hospitalizacion			
		< 24 horas		24 o más	
		n	%	*n*	%
Previamente sano con enfermedad respiratoria aguda	Progresión a insuficiencia respiratoria	15	34	8	23.5
Previamente sano con enfermedad gastrointestinal	Progresión a estado de choque	8	18.1	1	2.9
Previamente sano con evento agudo severo	Progresión de la enfermedad	3	6.8	0	0
Previamente sano con pocos datos al ingreso, diagnóstico no confirmado	Progresión hacia alteración neurológica o cardiorrespiratoria o confirmación de diagnóstico grave	5	11.3	8	23.5
Paciente con malformaciones o daño orgánico previo	Complicaciones relacionadas con la enfermedad	8	18.1	9	26.4
Paciente con cáncer en tratamiento	Complicación relacionada con el tratamiento	5	11.3	8	3.5
Total		44		34	

Nota: χ^2 p = 0.03, UTIP = unidad de terapia intensiva pediátrica

sanos con enfermedades muy incipientes y con pocos datos clínicos. Asimismo, un grupo importante estuvo constituido por pacientes con traumatismos craneoencefálicos o abdominales (evento agudo severo). Los pacientes que permanecieron más de 24 horas en la sala de hospitalización y que después pasaron a la UTIP con mayor frecuencia fueron niños previamente enfermos con alteraciones morfológicas (congénitas o adquiridas) o con cáncer y que presentaron complicaciones inherentes al tratamiento.

Discusión

La atención intensiva oportuna es fundamental para la recuperación de los pacientes con enfermedades graves. En muchas ocasiones, la decisión se toma desde el ingreso del paciente a urgencias o posterior a una cirugía compleja en quirófano;[10] sin embargo, en otras ocasiones, tal como sucedió en este estudio, la decisión fue posterior a una valoración que recomendó una estancia en vigilancia en una sala de hospitalización.

Como se pudo observar en este estudio, se presentaron al menos dos grupos de pacientes en quienes la decisión fue diferenciada: un grupo con estancia corta (menos de 24 horas) y otro de estancia más prolongada. El de estancia corta correspondió a niños previamente sanos, particularmente lactantes y preescolares, en quienes las enfermedades agudas de tipo infeccioso los hicieron más vulnerables al agravamiento. En algunos estudios se considera que dos horas de hospitalización es un periodo adecuado para establecer el grado de afectación de la enfermedad.[10] En este trabajo se consideró un tiempo más prolongado dada las características del hospital donde se llevó a cabo la investigación. Por la premura del posible cambio a una atención intensiva, en diversos países se han puesto en acción los equipos de "respuesta rápida a emergencias médicas".

En el estudio realizado en el Bronson Methodist Hospital, en Michigan, esta estrategia permitió reducir el tiempo de estancia en esta unidad y la mortalidad.[11] En este trabajo nos enfocamos principalmente a las características de los niños y no se analizó el tiempo de estancia; respecto a la mortalidad, no tuvimos casos.

Otro grupo considerado fue el compuesto por niños con enfermedades crónicas con complicaciones durante su tratamiento. Como se mencionó, en ese grupo hubo varios niños con diagnóstico de cáncer en quienes el riesgo de infecciones o sangrado es alto. La vigilancia de estos menores debe ser estrecha al iniciar cualquier tratamiento con alto riesgo de efectos secundarios.

Un dato importante fue encontrar que la puntuación promedio del IMP fue semejante entre los niños con estancia corta y larga, esto traduce que los estados de gravedad fueron semejantes y la diferencia se debió sobre todo a las enfermedades previas.

La implementación de un sistema de respuesta rápida es compleja, ya que se requiere el reconocimiento de una condición crítica basada en parámetros estandarizados y de la experiencia clínica. Por otro lado, existen factores ajenos a las condiciones del paciente que pueden activar ese sistema, como la preocupación excesiva del equipo médico o de los padres.[5]

Conclusiones

La vigilancia estrecha con equipos de respuesta rápida a emergencias médicas puede ayudar a tomar decisiones oportunas en el inicio del manejo intensivo. Los grupos de riesgo pueden ser los niños menores de cinco años con enfermedades con alta posibilidad de complicaciones y los niños con padecimientos crónicos en tratamientos con alto riesgo de complicaciones.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Poonam B, Amit GB. Severity scoring systems in paediatric intensive care units. Ind J Anaesth. 2008; 52 Suppl (5):663-75. Disponible en http://medind.nic.in/iad/t08/s1/iadt08s1p663.pdf
2 Portillo H. Criterios de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Tesis para obtener el título de médico cirujano. Guatemala: Centro Universitario Metropolitano, Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2002. Disponible en http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_0184.pdf
3 Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 1999;27(3):663-38.
..4 Guidelines for developing admission and discharge policies for pediatric intensive care unit. American Academy of Pediatrics, Committee on Hospital Care and Section on Critical Care. Society of Critical Care Medicine. Pediatric Section Admission Criteria Task Force. Pediatrics. 1999;103(4 Pt 1):840-2.
5 Tibballs J, van der Jagt EW. Medical emergency and rapid response teams. Peadiatr. Clin North Am. 2008;55(4):989-1010.
6 Tibballs J, Kinney S, Duke T, Oakley E, Hennessy M. Reduction of pediatric in-patient cardiac arrest and death with a medical emergency team: Preliminary results. Arch Dis Child. 2005;90(11):1148-52. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1720176/
7. Brilli RJ, Gibson R, Luria JW, Wheeler TA, Shaw J, Linam M, et al. Implementation of a medical emergency in a large pediatric teaching hospital prevents respiratory and cardiopulmonary arrests outside the intensive care unit. Pediatr Crit Care Med. 2007;8 (3): 236-46.
8. Sharek PJ, Parast LM, Leong K, Coombs J, Earnest K, Sullivan J, et al. Effect of a rapid response team on hospital-wide mortality and code rates outside the ICU in a children´s hospital. JAMA. 2007;298(19): 2267-74.
9. Hunt EA, Zimmer KP, Rinke ML, Shilkofski NA, Matlin C, Garger C, et al. Transition from a traditional code team to a medical emergency team and categorization of cardiopulmonary arrests in a children´s center. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162(2):117-22. Disponible en http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=378997
10. Odetola FQ, Resenberg AL, Davis MM, Clark SJ, Dechert RE, Shanley TP. Do outcomes vary according to the source of admission to the pediatric intensive care unit? Pediatr Crit Care Med. 2008;9(1): 20-5.
11. Cline SD, Schertz RA, Feucht EC. Expedited admission of patients decreases duration of mechanical ventilation and shortens ICU stay. Am J Em Med. 2009;27(7):843-6.

Potenciales conflictos de intereses en las publicaciones biomédicas

José Luis García-Vigil[a]

Potential conflicts of interest in biomedical publications

In human communication and personal relations, there is the possibility of dissent and have a conflict related to the perception or acceptance of the content of a message. To reach an agreement, it is important that the communication between people is horizontal and bidirectional while the issue is being discussed, in order to bring together the interlocutors' expectations and interests. In the administration of services and goods, friendship and nepotism have been the most frequent forms of potential conflicts of interest. These behaviors arise when a person, like a civil servant or employee, feels influenced by personal considerations when he is doing his work and when he is making decisions. The conflict of perceived interested can be so harmful to the reputation and confidence of an organization, as the real existence of a conflict of interest. In some countries, the law obliges organisms to have codes of ethics that cover these aspects. Thus, it is desirable the incorporation of ethical principles and "moral competences" in the curricula of health professionals. Actually, in medicine and biomedical investigation, conflicts of interest are a condition related to clinicians and researchers, who distort their results and work to obtain personal or financial benefits. In the generation and transmission of knowledge, the circumstances determine if a conflict of interest exists, not the methodology, either the results of the investigation, not even the technology used on their diffusion.

Keywords	Palabras clave
Conflict of interest	Conflicto de intereses
Scientific and technical publications	Publicaciones científicas y técnicas
Medical ethics	Ética médica
Journal article	Artículo de revista

Recibido: 13/03/2012 **Aceptado:** 27/01/2014

Desde la antigüedad, con la evolución de la vida prehumana al *homo sapiens*, las herramientas, la tecnología y el trabajo comunitario para la supervivencia se desarrollaron modelos arcaicos de comunicación que desembocaron en el primordio del lenguaje actual. Poco sabemos de los detalles y peripecias de este largo recorrido, aunque existen algunas evidencias arqueológicas, antropológicas sociológicas, lingüísticas y científicas que explican esta aventura de miles de años.[1-5]

Cuando los grupos humanos se organizaron en naciones, estados y poblaciones, nacieron las sociedades e instituciones, con leyes y reglas de actuación de los individuos que las habitaban, a fin de evitar o regular conflictos, abusos, desavenencias personales y daños físicos; o problemas de competencia intelectual y patrimonial que surgían durante las necesarias e inevitables interacciones y relaciones de convivencia.

Es en el ámbito de las relaciones humanas que se expresan y ponen en común ideas, pensamientos y sentimientos, como sucede en la comunicación "cara a cara" o durante la comunicación a distancia mediada por la tecnología (vía formatos impresos, analógicos o digitales). En esta interacción es natural que el resultado sea el acuerdo o el disenso entre los interlocutores al establecerse un diálogo. De ahí que también sea natural la emergencia de un conflicto o la posibilidad de que este se presente cuando no existe coincidencia entre el contenido de la información que se transmite y las expectativas o intereses entre el emisor y el perceptor durante la experiencia con alguna de estas modalidades de comunicación.[6]

La connotación de *conflicto* como problema, cuestión o materia de discusión da idea de una interrogante o falta de conocimiento sobre cierta disciplina que amerita solución por medio de la comunicación, y la puesta en común de expectativas, intereses, actitudes, ideas y pensamientos respecto a la materia de discusión.[7]

El *interés* —definido como provecho, utilidad, ganancia, valor que en sí tiene una cosa o lucro del capital— hace referencia a materias de los ámbitos financiero, utilitario, legal y axiológico. Es precisamente en la confluencia de estas disciplinas donde surge el conflicto por falta de claridad en el manejo de la información contenida en un documento o como parte del mensaje durante la comunicación humana y la relación personal.[7]

[a]Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Academia Nacional de Educación Médica. Distrito Federal, México

Comunicación con: José Luis García-Vigil
Teléfono: (55) 5761 2325
Correo electrónico: jlgarciavigil@msn.com

Resumen

En toda comunicación humana y relaciones personales es potencial el disenso y el conflicto en la percepción o aceptación del contenido de un mensaje. Para llegar a un acuerdo, es vital que la comunicación sea horizontal y bidireccional en la discusión de los argumentos y la puesta en común de expectativas e intereses por parte de los interlocutores. En la administración de servicios y de bienes, el amiguismo y el nepotismo son las formas más frecuentes de potenciales conflictos de intereses. Estas conductas surgen cuando un funcionario o empleado se siente influido por consideraciones personales al realizar su trabajo y tomar decisiones. Los conflictos de intereses percibidos pueden ser tan dañinos para la reputación y confianza de una organización, como la existencia real de un conflicto de intereses. En algunos países, la ley obliga a los organismos públicos a tener códigos de ética que prevean estos aspectos. Por ello es deseable la incorporación de principios éticos y de "competencias morales" en los planes de estudio de las profesiones de la salud. En la práctica de la medicina y en la investigación biomédica, los conflictos de intereses son condición que atañen a los clínicos y a los investigadores, quienes pueden distorsionar su trabajo para obtener un beneficio personal o financiero. En la generación y transmisión de conocimientos, las circunstancias determinan si existe o no un conflicto de interés, no la metodología ni los resultados de la investigación, ni mucho menos la tecnología utilizada para la difusión del conocimiento.

Desde el punto de vista legal y en la administración del sector público, surge conflicto de intereses cuando un individuo, como funcionario o empleado del sector, es influido por consideraciones personales al realizar su trabajo, de tal forma que sus decisiones son tomadas con base en razones equivocadas. Y aunque las decisiones sean correctas, los potenciales conflictos de intereses percibidos pueden ser tan dañinos para la reputación de una organización y erosionar la confianza pública, como si realmente existiera un conflicto de interés.

En algunos países, la ley obliga a los organismos públicos a tener códigos de ética que incluyan estos aspectos. La mayoría de las naciones los considera tan importantes y fundamentales para una buena administración, que emite leyes específicas para casos de conflicto de intereses. Esta ley puede disponer que, por ejemplo, un empleado o funcionario del Estado no debe actuar con su capacidad oficial en ningún asunto en el cual tenga un interés financiero personal, directo o indirecto, que pudiera afectar su objetividad o independencia de juicio.[8]

Por su parte, el *nepotismo* es una forma particular del conflicto de interés. Aunque la expresión tiende a ser usada de manera amplia, se aplica estrictamente a una situación en la cual una persona usa su poder público con el fin de obtener un favor, con frecuencia un trabajo, para un miembro de su familia. El nepotismo se da con frecuencia en el sector privado, particularmente cuando se promueve a familiares en corporaciones que son propiedad de una familia; en este ámbito, el acto es visto como legítimo. El impacto de cualquier tipo de preferencia recae, en última instancia, en el balance final vía utilidades de la corporación, propiedad de la familia.[8]

En el sector público, sin embargo, esto significa que el candidato más apto no obtiene un cargo o un ascenso y, como consecuencia, el público en su conjunto resulta afectado, sin mencionar a la persona que hubiera ganado el puesto de no haber habido nepotismo. También puede significar que un funcionario o empresario menos competitivo gane un contrato gubernamental financiado con dinero de los contribuyentes. El nepotismo puede ocasionar conflictos en términos de lealtades dentro de una organización, particularmente cuando un pariente se ubica en una posición de supervisión directa sobre otro. Es habitual que los compañeros de trabajo se sientan incómodos con tal situación.[8]

El *amiguismo* es un término más amplio que el nepotismo y abarca situaciones en las cuales se da preferencia a colegas o amigos. En algunos países, como el nuestro y Gran Bretaña, el amiguismo se refleja en expresiones tales como "viejos vínculos escolares" o "viejo club de muchachos y círculo de amigos".[8]

De manera más general, se considera que existe conflicto de intereses cuando en el ejercicio de las labores dentro de una institución sobreviene una contraposición entre los intereses propios e institucionales. Las siguientes son algunas situaciones que conllevan conflicto de intereses:[9]

- El interés económico del trabajador de una empresa o de algún miembro de su familia que tenga o busque tener relación de negocios con la misma empresa.
- Servir como director, funcionario o consultor, o en cualquier otra posición importante de alguna empresa, y tener relación particular o personal de negocios con la misma empresa.
- Autocontabilizar la encuesta de servicio de un departamento.

A fines de la década de 1990, una de las primeras autoridades científicas que se pronunció respecto al conflicto de interés fue Dennis Frank Thompson, en el *New England Journal of Medicine*,[10] particularmente en lo concerniente al sesgo en la interpretación

de los resultados de ciertas investigaciones biomédicas debido más a los aspectos económicos involucrados en la promoción de ciertos productos (como los medicamentos o dispositivos médicos), que al valor intrínseco de los resultados o a la evaluación científica y metodológica de la bibliografía relacionada con el tema en cuestión.

Los conflictos de intereses, según Jerome P. Kassirer y Marcia Angell[11] —en una editorial del mismo número de *New England Journal of Medicine* en el que se publicó el artículo de Thompson— son condiciones no conductuales de clínicos e investigadores para obtener un beneficio financiero que distorsiona su trabajo, y que las circunstancias determinan si existe o no un conflicto de intereses, no los resultados de la investigación. En otros términos, son aquellas situaciones en las que el juicio del individuo —concerniente a su interés primario— y la integridad de una acción tienden a estar indebidamente influidos por un interés secundario, generalmente económico o personal.

La prevención es la mejor estrategia para enfrentar un conflicto de interés. Para ello, el médico debe estar atento y sensible a su aparición. La sensibilización se logra mediante la discusión de temas como los negocios propios de los médicos, que debe iniciarse desde la formación del estudiante de medicina, quien en su futura vida profesional puede establecer una "relación perversa" con la industria farmacéutica. La permanencia de este vínculo al paso de los años tiende a empañar el quehacer asistencial y universitario de los médicos, en los campos de la clínica, la investigación y la docencia. Por ello es necesario hacer énfasis en la formación moral y ética del profesional médico y del docente en las ciencias de la salud.[12,13]

Si a pesar de la prevención se produce el conflicto, el siguiente paso es reconocerlo. Una vez que se ha reconocido un conflicto, este debe ser revelado a las partes involucradas. Si bien esta medida es muy importante, con frecuencia se omite; además, la sola manifestación del conflicto de interés no siempre soluciona el problema. El médico debería rechazar su participación en cualquier proceso en que un conflicto de interés pueda afectar la confianza en su desempeño profesional.[12]

Para que una revista sea de calidad, debe publicar información veraz y con autoridad, al día y libre de influencia comercial. Existe conflicto de intereses en un determinado manuscrito cuando un experto en el proceso de arbitraje y publicación (autor, árbitro o editor) tiene vínculos con actividades que podrían influir su juicio. Las relaciones financieras con la industria por empleo, consultorías, tenencia de acciones, honorarios y testimonio como experto —ya sean directas o a través de familiares cercanos— se consideran los conflictos de intereses más importantes. Los conflictos también pueden ocurrir por otras razones, como relaciones personales y competencia académica o intelectual. Los intereses en competencia o los intereses contrapuestos son inevitables y frecuentemente se soslayan. Están implícitos en la naturaleza humana y en una publicación periódica afectan a autores, revisores y redactores.[14]

En los medios académicos, la revisión por pares (o arbitraje) es un método usado para validar trabajos escritos y solicitudes de financiamiento con el fin de evaluar su calidad, factibilidad y rigor científico. Este método deja abierto el trabajo al escrutinio y a la anotación, corrección o edición por un número de autores (expertos, árbitros, "pares") iguales en rango al autor. Normalmente solo se considera válida una revista científica que realiza el proceso de revisión por pares para la admisión de un artículo para publicación. Si en la revisión por pares de un artículo científico se identifica un potencial conflicto de interés del autor, el revisor experto debe expresarlo por escrito en su dictamen y comunicarlo al editor.[15]

La historia de la revisión por pares es fascinante y desde sus inicios, a mediados del siglo pasado hasta el momento actual, se ha establecido como una estrategia y metodología aceptada por la mayoría de las publicaciones biomédicas y clínicas para mejorar la calidad científica de sus contenidos. Con el paso del tiempo, los autores que publicaron en revistas arbitradas utilizaron las referencias de sus trabajos como un indicador de su productividad científica y, en forma secundaria, como recurso e instrumento para calificar, académica y laboralmente, en las instituciones de salud y de educación superior. Algunas de las revistas promotoras del cambio fueron *New England Journal of Medicine*, *Journal of the American Medical Association*, *American Journal of Medicine*, *Lancet* y *British Medical Journal*.[11,16-19]

El mérito, reconocimiento y premio a todo este esfuerzo de los investigadores y autores de publicaciones científicas es ser considerados como expertos en un tema, científicos experimentados e investigadores de renombre; todo ello con el fin de obtener prestigio y financiamiento para sus líneas de investigación. En este proceso, que va desde la obtención de financiamiento y la creación de conocimiento hasta la difusión de los resultados y la implementación de la tecnología (con su respectiva patente) en la sociedad, es potencial la existencia del conflicto de interés.

Por fortuna, a partir del año 2000 se ha logrado consenso en la metodología de la revisión por pares para mejorar la calidad de las revistas médicas, y el acuerdo en estrategias e instrumentos que permiten identificar el potencial conflicto de interés en la mayoría de las publicaciones biomédicas y clínicas. La Asociación Mundial de Editores de Revistas Médicas organizó un

Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, que después de varias reuniones elaboró y publicó el documento de consenso denominado *Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a publicaciones biomédicas: Redacción y preparación de edición de una publicación biomédica*, que en su última versión cambió su denominación a *Recommendations for the conduct, reporting, editing and publication of scholarly work in medical journals*.[20]

De manera general y en forma de resumen, se exponen las principales características de los contenidos relacionados con los revisores, revisión por pares y el potencial conflicto de interés; específicamente los relativos a la revisión por pares y el conflicto de intereses están localizados en la Sección II del citado documento y relacionados con los requisitos éticos:[20]

- Consideraciones éticas en la realización y en la comunicación de una investigación.
- Conflictos de intereses.
- Posibles conflictos de intereses relacionados con los compromisos de los autores.
- Posibles conflictos de intereses relacionados con el financiamiento del proyecto.
- Posibles conflictos de intereses relacionados con los compromisos de los editores, del personal de la revista o de los revisores.

Las consideraciones más importantes relacionadas con el conflicto de interés entre todos los participantes del proceso editorial (editores, personal editorial, autores, expertos y revisores) se desglosan a continuación:[20]

- La confianza pública en el proceso de evaluación por pares y la credibilidad de los artículos publicados dependen en parte de cómo se tratan los conflictos de intereses durante la redacción, la evaluación por pares y la toma de decisiones editoriales.
- Existe conflicto de intereses cuando un autor (o la institución a la que pertenece el autor), evaluador o editor tiene relaciones (también se conocen como compromisos duales, competencia de intereses o conflicto de lealtades) personales o financieras que influyen de forma poco adecuada (sesgo) en sus acciones.
- La importancia de estas relaciones varía. Unas son insignificantes y otras tienen gran potencial para influir sobre los juicios.
- No todas las relaciones suponen un verdadero conflicto de intereses.
- La posibilidad de conflicto de intereses puede existir tanto si una persona cree que la relación afecta su juicio científico, como si no.
- Las relaciones financieras —como empleo, asesorías, propiedad de acciones, honorarios, informes y peritajes— son los conflictos de intereses más fáciles de detectar y las que más probablemente socavarán la credibilidad de la revista, de los revisores, de los autores y de la propia ciencia.
- Pueden producirse conflictos de intereses por otras razones, como las relaciones personales, la rivalidad académica y la pasión intelectual.
- Los editores deberían evitar seleccionar revisores externos con obvios conflictos de intereses, por ejemplo, aquellos que trabajen en el mismo departamento o institución que cualquiera de los autores.
- Los revisores deben revelar a los editores cualquier conflicto de intereses que pudiera afectar sus opiniones sobre el manuscrito, y deberían abstenerse de evaluar ciertos manuscritos en caso de que exista posibilidad de sesgo.
- Todos los participantes en la evaluación por pares y en el proceso de publicación deben declarar todas las relaciones que podrían considerarse como potencial conflicto de intereses.
- La declaración de estas relaciones también es importante respecto a los editoriales y a los artículos de revisión, porque puede ser más difícil detectar un sesgo en este tipo de publicaciones que en los artículos originales de investigación.
- Los editores deben usar la información de las declaraciones de conflicto de intereses y las declaraciones de intereses financieros, como base para tomar sus decisiones editoriales.
- Los editores deberían publicar esta información si creen que es importante para la valoración del manuscrito.
- Al igual que sucede con los autores, el silencio por parte de los revisores respecto a posibles conflictos puede significar que estos conflictos existen pero no han sido detectados por el revisor, o bien que no hay conflictos. Por lo tanto, se deberá solicitar a los revisores que expongan de forma explícita si existen o no.
- Los revisores no deben utilizar el conocimiento que tienen del trabajo antes de su publicación, a favor de sus propios intereses.
- La presencia de un potencial conflicto de interés no se traduce necesariamente en un desenlace éticamente incorrecto.
- Es cuestionable, desde el punto de vista ético, no declarar en forma explícita los potenciales conflictos de intereses relacionados con la investigación.
- El conflicto de intereses no es necesariamente una forma de fraude científico, ni una mala práctica en la investigación, sin embargo, puede ser una fuente importante de sesgos.

Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social se adhiere a las conclusiones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas y en concor-

dancia a ello, desde 2011 utiliza un formato para que los autores que envían artículos declaren la existencia de un potencial conflicto de interés, como requisito indispensable para que si el artículo es aceptado, se pueda publicar en esta revista.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Sapir E. El lenguaje: introducción al estudio del habla. México: FCE; 1974.
2. Foucault M. La arqueología del saber. Décima sexta edición. México: Siglo XXI; 1995.
3. Bateson G. Pasos hacia una ecología de la mente. Buenos Aires, Argentina: Planeta; 1992.
4. Guiraud P. La semántica. Segunda edición. México: FCE; 1994.
5. Chomsky N. Estructuras sintácticas. Décima primera edición. México: Siglo XXI; 1994.
6. García-Vigil JL. Lectura crítica, aprendizaje independiente y aprendizaje de la clínica. En: Lifshitz GA, García-Vigil JL, editores. Educación en medicina. Enseñanza y aprendizaje de la clínica. México: Alfil; 2006. p. 217-26.
7. Diccionario de la Lengua Española. Vigésima segunda edición. México: Real Academia Española; 2001.
8. Transparencia Internacional. Conflicto de intereses. Nepotismo y amiguismo. Disponible en http://www.culturadelalegalidad.org.mx/recursos/Contenidos/ServicioPblicoyAdministracinPblica/documentos/Conflicto%20de%20Intereses,%20Nepotismo%20y%20Amiguismo%20-%20Trasnparencia%20Mexicana.pdf
9. Wikipedia, La enciclopedia libre. [Sitio web]. Conflicto de intereses. Disponible en http://es.wikipedia.org/wiki/Wikipedia/Conflicto_de_intereses
10. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. N Engl J Med. 1993:329(8):573-6.
11. Kassirer JP, Angell M. Financial conflicts of interest in biomedical research. N Engl J Med. 1993;329(8):570-1.
12. Lama-Toro A. El médico y los conflictos de intereses. Rev Med Chile. 2003;131(12):1463-8.
13. García-Vigil JL, García-Mangas JA, Ocampo-Martínez J, Martínez-González A. Declaración de principios éticos del educador en medicina. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(5):571-4.
14. Barcat JA, Del Bosco CG. Conflicto de intereses. Medicina (Buenos Aires). 2003;63:87-9.
15. Wikipedia, La enciclopedia libre. [Sitio web]. Revisión por pares. Disponible en http://es.wikipedia.org/wiki/Peer_review
16. Kassirer JP, Compian EW. Peer review. Crude and understudied, but indispensable. JAMA. 1994;272(2):96-7.
17. Ingelfinger FJ. Peer review in biomedical publication. Am J Med. 1974;56(5):686-92.
18. Burnham JC. The evolution of editorial peer review. JAMA. 1990;263(10):1323-9.
19. Weller AC. Editorial peer review: Methodology and data collection. Bull Med Libr Assoc. 1990:78(3):258-70.
20. International Committee of Medical Journal Editors. [Sitio web). Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. International Committee of Medical Journal Editors; 2013.

Importancia de los microARN en el diagnóstico y desarrollo de enfermedades

María Guadalupe Rico-Rosillo,[a] Gloria Bertha Vega-Robledo,[b] Diego Oliva-Rico[c]

The role and importance of the microRNAs in the diagnosis and development of diseases

MicroRNAs are small non-coding ribonucleic acids of endogenous nature. They persist in various groups of eukaryotes and perform critical functions during the development and the cell homeostasis. They have from 19 to 25 nucleotides in length and regulate the translation of the target RNA messenger (mRNA). MicroRNAs can inhibit its translation, stabilizing it or inducing its degradation. They regulate the genetic expression and are involved in the control of cellular functions (the differentiation, the proliferation, the apoptosis and the metabolism). They are also involved in the response to stress, the angiogenesis, the oncogenesis and in cardiovascular functions. That is the reason why their abnormal expressions are associated to many pathological conditions. The aim of this review was to describe the importance of microRNAs, their biological origin and their role in various diseases, such as cancer, diabetes, obesity, and neurological disorders. The microRNAs are an attractive therapeutic target because it has been observed that just one of them can regulate several genes and it could influence all the signaling route; besides, they could inhibit themselves *in vivo* without adverse effects related to the usual therapeutic agents. Since they can be detected in serum, plasma, urine and saliva samples in a stable, reproducible and consistent form between individuals of the same species, we expect them to be useful as biomarkers for the clinical diagnosis and the monitoring of diseases.

Keywords	Palabras clave
MicroRNAs	MicroARNs
Biomarkers	Biomarcadores
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
Neoplasms	Neoplasias
Obesity	Obesidad

Recibido: 02/04/2013 **Aceptado:** 27/01/2014

Del transcriptoma de los mamíferos, solo 3 % es ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y el resto es ARN no codificante, como los ARN pequeños que incluyen a los microARN y a los pequeños ARN de interferencia, entre otros.[1]

Los microARN son ARN pequeños no codificantes, de naturaleza endógena, que se encuentran conservados en varios grupos de eucariontes y que desempeñan funciones críticas durante el desarrollo y la homeostasis celular. Modulan la expresión de 30 % de los genes modificando su ARNm. Se ha identificado que son reguladores clave en la mayoría de los procesos biológicos llevados a cabo por los organismos multicelulares, como la diferenciación, la proliferación y la muerte celular.[2] Son secuencias de una longitud entre 19 y 25 nucleótidos que regulan la transcripción de un ARNm blanco, inhibiendo su traducción, estabilizándolo o llevándolo a su degradación. Pueden estar en regiones intergénicas o en intrones de genes que codifican proteínas y, con menor frecuencia, en exones. Se expresan en suero, plasma y en otros fluidos corporales en forma estable, lo que los hace atractivos para usarse como biomarcadores.

Está demostrado que la desregulación en la biogénesis y función de los microARN contribuye al desarrollo de enfermedades humanas, por lo que los microARN emergen como novedosas huellas para detectar algunas patologías.[3,4] El primer microARN que se conoció fue un producto codificado por el gene lin-4 que regula la proteína LIN14 en *Caenorhabditis elegans*; desde entonces, se han identificado en diferentes organismos por métodos experimentales o por predicciones computacionales.

Biogénesis

En mamíferos, los genes de microARN son transcritos en el núcleo por la ARN polimerasa II, sin embargo algunos microARN humanos son transcritos por la ARN polimerasa III. Se transcriben en su primera fase como un transcrito largo (200 nucleótidos), cuyo procesamiento se inicia en el núcleo y al final en el citoplasma por las enzimas ribonucleasas III Drosha y Dicer, respectivamente. Esto da origen a un precursor de microARN de aproximadamente 70 nucleótidos, que se caracteriza por una estructura de tallo y asa, que contiene la secuencia del microARN maduro y es transportado al citoplasma por la exportina-5, donde la enzima Dicer lo procesa en un microARN dúplex. Una cadena interactúa con el ARNm blanco y la cadena complementaria se degrada. El microARN maduro tiene aproximadamente 22 nucleótidos y su secuencia determina el blanco sobre el cual puede actuar, sin embargo, esto es muy difícil de definir ya que al no requerir una complementariedad de 100 %, un microARN puede tener 100 o más blancos diferentes y, a la inversa, cada gen blanco puede ser regulado por varios microARN. La especificidad está determinada por las bases pareadas en la región 5' del microARN.[5]

Un gen microARN se identifica con algunos de los siguientes criterios: expresión de los 22 nucleótidos por hibridación o clonación, que el transcrito forme estructura de tallo y asa *in silico* y la acumulación del precursor en ausencia de Dicer.[6]

[a]División de Investigación
[b]Departamento de Medicina Experimental
[c]Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto de Investigaciones Biomédicas-Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud

[a,b,c]Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal, México

Comunicación con: María Guadalupe Rico-Rosillo
Teléfono y fax: (55) 5623 2332
Correo electrónico: gricor12@yahoo.com.mx

Resumen

Los microARN son ácidos ribonucleicos pequeños no codificantes, endógenos, que se encuentran conservados en varios grupos de eucariontes y que desempeñan funciones críticas durante el desarrollo y la homeostasis celular. Son secuencias de una longitud entre 19 y 25 nucleótidos, que regulan la traducción de un ARN mensajero (ARNm) blanco, que inhiben su traducción, estabilizándolo o llevándolo a su degradación. Los microARN son reguladores de la expresión génica y participan en el control de procesos celulares como la diferenciación, la proliferación, la apoptosis y el metabolismo; también están involucrados en la respuesta al estrés, en la angiogénesis, la oncogénesis y los procesos cardiovasculares. De ahí que su desregulación o expresión anormal esté relacionada con numerosas condiciones patológicas. Esta revisión describe la importancia de los microARN, su biogénesis y su participación en enfermedades como cáncer, diabetes, obesidad y trastornos neurológicos. Los microARN representan un atractivo blanco terapéutico porque se ha observado que uno solo puede regular a muchos genes blanco e influir en toda la vía de señalización; además, pueden inhibirse in vivo sin muchos de los efectos adversos relacionados con los agentes terapéuticos tradicionales. Dado que se pueden detectar en suero, plasma, orina y saliva en forma estable, reproducible y consistente entre individuos de la misma especie, se espera que puedan utilizarse como biomarcadores para el diagnóstico clínico y monitoreo de enfermedades.

Los microARN en condiciones normales y patológicas

Los microARN son reguladores de la expresión génica y participan en el control de procesos celulares como la diferenciación, la proliferación, la apoptosis y el metabolismo; también están involucrados en la respuesta a estrés, la angiogénesis, la oncogénesis[7] y ciertos trastornos cardiovasculares, como el daño del miocardio, la enfermedad coronaria y la falla cardiaca.[8,9]

Los microARN son fundamentales para la supervivencia de la célula, por ejemplo, si se impide su maduración por medio de deleción de Dicer, aumenta la letalidad embrionaria. La participación en muchos procesos biológicos hace probable que su desregulación o expresión anormal esté relacionada con numerosas condiciones patológicas como cáncer, diabetes y enfermedades neurológicas, entre otras.[10] De tal forma, miR-122 se expresa preferentemente en hígado, miR-133a y miR-133b en músculo, y miembros de la familia de miR-302 en células madre.[11]

Los microARN en cáncer

La expresión de algunos microARN es específica de tejidos o estados biológicos. Los cambios de sus niveles en plasma, suero y otros fluidos orgánicos se relacionan con diferentes enfermedades. Su expresión en cáncer se debe a que la mayoría está localizado en regiones genómicas relacionadas con cáncer. Existen datos que demuestran que su expresión anormal es una característica de los procesos neoplásicos.[12] Los

Cuadro I MicroARN relacionados con neoplasias

MicroARN	Blancos moleculares	Tipo de neoplasia
miR-141	TCF7L2	Cáncer de próstata
miR-126 y miR-182	EGFL7	Cáncer de vejiga
miR-125 y miR-200[a]	ZEB1	Cáncer de células escamosas orales
miR-155, miR-197 y miR-182	TP53INP1	Cáncer de pulmón
Let-7	MYC	Cáncer de pulmón
miR-10b	HOXD10	Cáncer de mama
miR-34	BCL2	Cáncer de mama

TCF7L2 = *transcription factor 7-like 2*, EGFL7 = EGF-*like domain-containing protein 7*, ZEB1 = *zinc finger E-box-binding homeobox 1*, TP53INP1 = *tumor protein p53 inducible nuclear protein 1*, MYC = *v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog*, HOXD10 = *Homeobox D10*, BCL2 = *B-cell chronic lymphocytic leukemia/lymphoma 2*

cambios en su expresión y su alta estabilidad representan una ventaja, por lo que se proponen como biomarcadores de diagnóstico: la cantidad en suero de miR-141, por ejemplo, se usa para discriminar pacientes con cáncer prostático avanzado de individuos sanos,[13] los niveles de miR-126 y miR-182 en orina ayudan a detectar cáncer de vejiga, y los niveles bajos de miR-125a y miR-200a en saliva se relacionan con carcinoma de células escamosas orales.

Zheng *et al.*[14] evaluaron los niveles de microARN en pacientes con cáncer de pulmón y encontraron que miR-155, miR-197 y miR-182 estuvieron significativamente elevados comparados con los de sujetos sanos, lo que permitió discriminar, con alta especificidad y sensibilidad, entre todos los estadios de la enfermedad (incluyendo el estadio 1); además, hubo diferencias entre los pacientes que tenían metástasis o que recibían quimioterapia.

Los microARN pueden participar como oncogenes, en la supresión tumoral o en ambas funciones: los microARN miembros de la familia let-7 inhiben el crecimiento cancerígeno por reguladores clave de las vías mitóticas, como la proteína RAS; miR-10b promueve la metástasis por supresión de HOXD10, que es un regulador negativo de un gen relacionado con proliferación celular y metástasis.[15] Por su parte, miR-125b funciona como oncogén y como supresor tumoral en diferentes tipos de cáncer o en distintas líneas celulares.

El gen supresor p53 controla la expresión de miR-34a y el oncogen MYC induce la expresión de varios microARN que participan en el control del ciclo celular y la apoptosis. Las mutaciones truncadas se encuentran en un grupo de cánceres humanos y alteran la expresión de los microARN maduros. Las mutaciones en Drosha, Dicer-1 y exportina-5 causan carcinogénesis; miR-372 y miR-373 tienen función oncogénica en tumores testiculares humanos e inhiben una cinasa dependiente de ciclinas (CDK2) mediada por p53. Por su parte, miR-21 está sobreexpresado en el cáncer mamario y en el pancreático (cuadro I).

Los microARN y los desórdenes neurológicos

Estudios recientes mostraron que miR-137, miR-181c, miR-9 y miR-29a/b están involucrados en la enfermedad de Alzheimer vía los niveles de ceramidas.[16] Geekiyanage *et al.*[17] encontraron que los niveles de microARN estuvieron regulados negativamente en el suero de pacientes con enfermedad de Alzheimer y con amnesia. Estos resultados sugieren que los microARN en circulación pueden ser marcadores tempranos para la enfermedad.

Los microARN y la diabetes

Existen estudios realizados *in vivo* e *in vitro* que muestran que los microARN se requieren para el desarrollo del páncreas, para la regulación de la glucosa, contribuyen en el control de las células β-pancreáticas maduras y tienen un papel especial en la diferenciación de los islotes pancreáticos. Además, participan en la regulación de la producción, secreción y acción de la insulina.[18,19] Existen datos que indican que la cantidad de microARN (miR-146a, miR-21, miR-29a, miR-34a, miR-222 y miR-375) se expresa en diferente proporción en las células β-pancreáticas, en el tejido adiposo y en el músculo esquelético de modelos animales con diabetes mellitus tipos 1 y 2. En modelos animales se ha demostrado que hay correlación entre la alteración de la expresión de los microARN y el desarrollo de diabetes.

Kong *et al.*[20] estudiaron la presencia de miR-9, miR-29a, miR-30d, miR-34a, miR-124a, miR-146a y miR-375 en pacientes con diabetes tipo 2 de diagnóstico reciente, individuos prediabéticos e individuos susceptibles con tolerancia normal a la glucosa. Demostraron que miR-34a tuvo una diferencia significativa y la expresión de los siete microARN relacionados con diabetes estuvo elevada en forma significativa en pacientes con diabetes comparados con los prediabéticos y con los individuos susceptibles con tolerancia normal a la glucosa.

Cambios en la expresión de microARN en modelos animales de diabetes

Se ha observado que los niveles de varios microARN se modifican según los modelos animales para la diabetes mellitus tipo 2. La expresión de miR-34a y miR-146a estuvo aumentada en islotes pancreáticos aislados de ratones diabéticos obesos *db/db*.[21] En un modelo de ratas con diabetes mellitus tipo 2 no obesas se observaron cambios en la expresión de microARN en diferentes tejidos. En músculo, por ejemplo, miR-29a y miR-29b estuvieron sobrerregulados al realizar la comparación con ratas sanas.

Los microARN están involucrados en las enfermedades relacionadas con la diabetes y hay variación en su expresión en varios órganos, incluyendo corazón y riñón: miR-1 y miR-133 estuvieron sobrerregulados en el corazón de conejos diabéticos y en muestras de ventrículos de pacientes diabéticos.[22,23] El blanco de miR-133 es hERG (*the human ether-a-go-go-related gene*), gen que codifica para la subunidad alfa de un canal iónico de potasio en el corazón, que baja la actividad eléctrica en el corazón diabético. La sobreexpresión de miR-133 induce el síndrome LQTS (*long QT sindrome*), mientras que su inhibición resulta en hipertrofia cardiaca. TGFβ y miR-192 están sobrerregulados en el glomérulo renal de ratones con diabetes mellitus tipos 1 y 2, lo que sugiere que miR-192 desempeña un papel en la patogénesis de la nefropatía diabética.

Los microARN y la diabetes gestacional

El mecanismo por el cual se desarrolla la diabetes mellitus gestacional aún se encuentra en discusión y se han propuesto varias teorías; una de ellas se refiere a la participación de factores derivados del adipocito, particularmente los ácidos grasos libres y las adipocinas como TNFα, IL6, adiponectina y leptina. Asimismo, se ha propuesto a la proteína de unión al retinol como una nueva adipocina que desempeña un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina fuera del embarazo.[24]

Zhao *et al.*[25] proponen a los microARN como biomarcadores para predecir diabetes mellitus gestacional en etapas tempranas del embarazo.El miR-222 se relacionó con hiperglucemia y los niveles de expresión de los miR-132, miR-29a y miR-222 fueron significativamente diferentes entre las mujeres control y con diabetes mellitus gestacional.

El gen *insig 1* (inductor de insulina) se reportó como blanco del miR-29a y bloqueador de la activación proteolítica de SREBP (*sterol regulatory element binding proteins*). Krapivner *et al.*[26] mostraron que este gen participa en la homeostasis de la glucosa y actúa mediando la regulación de PKC2 (*carboxil kinase 2*), enzima clave en la glucólisis y gluconeogénesis de células hepáticas. Un estudio realizado por Du *et al.*[27] demostró que concentraciones altas de glucosa pueden reducir los niveles de miR-29a en células HK-2. Por otro lado, Zhao *et al.*[25] demostraron que el *knockdown* de miR-29a incrementa la expresión de *insig 1*, por lo tanto incrementa el nivel de expresión de PKC2, que puede permitir el incremento de glucosa. De ello se deduce que la expresión disminuida de miR-29a en el suero apunta a la elevación de glucosa en el suero y que es este microARN es un regulador negativo de la glucosa en suero.

Los microARN y la obesidad

En 2003 se tuvo la primera evidencia de la participación de microARN en el metabolismo de los lípidos: se encontró que miR-14 era necesario para el metabolismo normal de las grasas en *Drosophila melanogaster*. Por otro lado, en los mamíferos se ha observado que los microARN modulan la diferenciación de adipocitos, la homeostasis del colesterol y los lípidos en el hígado, así como la secreción y señalización de la insulina. Hay informes que muestran la relación entre la expresión de microARN específicos y la obesidad, con lo que apoyan su participación en el desarrollo patológico de la misma y pueden representar una diferente clase de reguladores adipogénicos con potencial de interés terapeútico.[28] Existe una correlación entre los miR-103/107 y los genes involucrados en el metabolismo de los ácidos grasos.[29] miR-143 participa en la diferenciación del adipocito (cuadro II).

Cuadro II MicroARN relacionados con procesos biológicos

MicroARN	Blancos moleculares	Proceso biológico relacionado
miR-375	MTPN	Expresión del gen de insulina
miR-9	OC2	Inhibición de la secreción de insulina
miR-145	IRS1	Disfunción de la célula β pancreática
miR-192	SIP1	Patogénesis de la nefropatía diabética
miR-133	HERG	Corazón diabético
miR-7	IGF1R	Incremento de la producción de insulina
miR-29a, miR-132 y miR-222	DNMT3A	Expresión de la diabetes mellitus gestacional
miR-103/107	Fasn, C/EBPα	Metabolismo de ácidos grasos
miR-122	AMPK5	Regulación de los lípidos
miR-143	Leptina, ERK5, adiponectina,	Diferenciación de adipocitos
miR-222	Glut 4, PPARγ	Expresión de adipocinas

MTPN = *myotrophin*, OC2 = *onecut transcription factor 2*, IRS1 = *insulin receptor substrate 1*, *gene*, SIP1 = *smad-interaction protein 1*, HERG = *human ether-a-go-go*, IGF1R = *insulin-like growth factor 1 receptor*, $DNMT_3A$ = *DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 3 alpha*, Fasn = f*atty acid synthase gene*, C/EBPα = *CCAAT/enhancer binding protein alfa*, AMPK5 = 5'AMP *activated protein kinase*, ERK5 = *extracellular-signal-regulated kinase 5*, Glut4 = *glucose transporter type 4*, PPARγ = *peroxisome proliferator activator receptor gamma 2*

Los microARN en la práctica clínica

Dado que los microARN son altamente estables y resistentes al manejo y se pueden determinar por varios métodos en tejido fresco o fijado, en suero, plasma, orina y saliva, se han propuesto como biomarcadores para la detección temprana, monitoreo y eficacia del tratamiento en ciertas enfermedades. Chen *et al.*[30] compararon microARN presentes en el suero de individuos sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 2: encontraron diferentes perfiles, que incluyeron tres microARN no relacionados con otras enfermedades.

Con el uso de microarreglos, otros autores evaluaron el perfil de expresión de microARN en el plasma de pacientes con diabetes mellitus: el nivel de expresión de miR-20b, miR-21, miR-24, miR-15, miR-126, miR-191, miR-197, miR-223, miR-320 estuvo disminuido.[31]

Los microARN representan potenciales blancos terapéuticos porque puede regular a muchos genes e influir totalmente en la vía de señalización, además de que pueden inhibirse *in vivo* sin muchos de los efectos adversos relacionados con los agentes terapéuticos tradicionales.[32,33]

Los mecanismos por los cuales los microARN se protegen de la actividad endógena de la ribonucleasa no se conocen, sin embargo, una hipótesis es que están empaquetados dentro de exosomas o microvesículas (de 30 a 100 nm), los cuales se liberan desde las células somáticas, incluyendo las células cancerosas.[34] Algunos autores sugieren la existencia de proteínas chaperonas en el sistema para exportar los microARN, que los protegen del medio ambiente extracelular. Recientes estudios muestran que la proteína unidora de la nucleofosmina 1 puede participar en la exportación, empacamiento y protección de los microARN extracelulares.[35]

Conclusiones

Las huellas de expresión de los microARN tienen potencial en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento en diversas enfermedades humanas. Su estabilidad y presencia en niveles consistentes y reproducibles en sangre periférica humana y otros fluidos corporales hacen posible su cuantificación, y los convierte en potenciales biomarcadores para el diagnóstico clínico y en posibles blancos terapéuticos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Bernardo BC, Charchar FJ, Lin RC, McMullen JR. A microRNA guide for clinicians and basic scientists: Background and experimental techniques. Heart Lung Circ. 2012;21(3):131-42.
2. Ambros V. The functions of animal microRNAs. Nature. 2004;431(7006):350-5.
3. Zen K, Zhang CY. Circulating microRNAs: A novel class of biomarkers to diagnose and monitor human cancers. Med Res Rev. 2012;32(2):326-48.
4. Xu J, Zhao J, Evan G, Xiao C, Cheng Y, Xiao J. Circulating microRNAs: Novel biomarkers for cardiovascular diseases. J Mol Med (Berl). 2012;90(8): 865-75.
5 Bartel DP. MicroRNAs: Target recognition and regulatory functions. Cell. 2009;136(2):215-33. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3794896/
6. Borchert GM, Lanier W, Davidson BL. RNA polymerase III transcribes human microRNAs. Nat Struct Mol Biol. 2006;13(12):1097-101.
7. Latronico MV, Catalucci D, Condorelli G. Emerging role of microRNAs in cardiovascular biology. Circ Res. 2007;101(12):1225-36.
8. van Rooij E, Marshall WS, Olson EN. Toward microRNA-based therapeutics for heart disease: The sense in antisense. Circ Res. 2008;103(9):919-28. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/18948630/
9. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, et al. Circulating microRNA: A novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. Eur Heart J. 2010;31(6):659-66.
10. Chang TC, Mendell JT. MicroRNAs in vertebrate physiology and human disease. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2007;8:215-39.
11 Barroso-del Jesús A, Lucena-Aguilar G, Menéndez P. The miR-302-367 cluster as a potential stemness regulator in ESCs. Cell Cycle. 2009;8(3):394-8.
12. Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, López-Berestein G, Sood KA, Kalin AG. MicroRNAs in body fluids-the mix of hormones and biomarkers. Nat Rev Clin Oncol. 2011;8(8):467-77. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/21647195/
13. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105(30): 10513-8. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2492472/
14. Zheng D, Haddadin S, Wang Y, Gu LQ, Perry MC, Freter CE, et al. Plasma microRNAs as novel biomarkers for early detection of lung cancer. Int J Clin Exp Pathol. 2011;4(6):575-86. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/21904633/
15. Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumor invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. Nature. 2007;449:682-8.
16. Schonrock N, Ke YD, Humphreys D, Staufenbiel M, Ittner LM, Preiss T, et al. Neuronal microRNA deregulation in response to Alzheimer's disease amyloid-beta. PLoS One. 2010;5(6):11070. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC288 4018/
17. Geekiyanage H, Jicha GA, Nelson PT, Chan C. Blood serum miRNA: Non-invasive biomarkers for Alzheimer's disease. Expl Neurol. 2012;235(2):491-6. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361462/
18. Guay C, Roggli E, Nesca V, Jacovetti C, Regazzi R. Diabetes mellitus, a microRNA-related disease? Transl Res. 2011;157(4):253-64.
19. Kolfschoten IG, Roggli E, Nesca V, Regazzi R. Role and therapeutic potential of microRNAs in diabetes. Diabetes Obes Metab. 2009;11(Suppl 4):118-29.
20. Kong L, Zhu J, Han W, Jiang X, Xu M, Zhao Y, et al. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: A clinical study. Acta Diabetol. 2011;48(1):61-9.
21. Lovis P, Roggli E, Laybutt DR, Gattesco S, Yang JY, Widmann C, et al. Alterations in microRNA expression contribute to fatty acid-induced pancreatic beta-cell dysfunction. Diabetes. 2008;57(10):2728-36.
22. Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, Wu Q, Callis TE, Hammond SM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. Nat Genet. 2006;38(2):228-33.
23. Xiao J, Luo X, Lin H, Zhang Y, Lu Y, Wang N, et al. MicroRNA miR-133 represses HERG K+ channel expression contributing to QT prolongation in diabetic hearts. J Biol Chem. 2007;282(32):28656. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/21961173/
24 Saucedo R, Zárate A, Basurto L, Hernández M, Puello E, Galván R, et al. Relationship between circulating adipokines and insulin resistance during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes. Arch Med Res. 2011;42(4):318-23.
25. Zhao Ch, Dong J, Jiang T, Shi Z, Yu B, Zhu Y, et al. Early second-trimester serum miRNA profiling predicts gestational diabetes mellitus. PLoS One. 2011; 6(8):e23925.
26. Krapivner S, Chernogubova E, Ericsson M, Ahlbeck-Glader C, Hamsten A, van 't Hooft FM. Human evidence for the involvement of insulin-induced gene 1 in the regulation of plasma glucose concentration. Diabetologia. 2007;50(1):94-102.
27. Du B, Ma LM, Huang MB, Zhou H, Huang HL, Shao P, et al. High glucose down-regulates miR-29-a to increase collagen IV production in HK-2 cells. FEBS Lett. 2010;584(4):811-6.
28. Nakanishi N, Nakagawa Y, Tokushige N, Aoki N, Matsuzaka T, Ishii K, et al. The up-regulation of microRNA-335 is associated with lipid metabolism in liver and white adipose tissue of genetically obese mice. Biochem Biophys Res Commun. 2009;385(4): 492-6.
29. Parra P, Serra F, Palou A. Expression of adipose microRNAs is sensitive to dietary conjugated linoleic acid treatment in mice. PLoS One. 2010;5(9):e13005. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946340/
30. Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, et al. Characterization of microRNAs in serum: A novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. Cell Res. 2008;18(10):997-1006. Disponible en http://www.nature.com/cr/journal/v18/n10/full/cr2008282a.html
31. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. Circ Res. 2010;107(6):810-7. Disponible en http://circres.ahajournals.org/content/107/6/810.long
32. Seto AG. The road toward microRNA therapeutics. Int J Biochem Cell Biol. 2010;42(8):1298-305.
33. Montgomery RL, van Rooij E. Therapeutics advances in microRNA targeting. J Cardiovasc Pharmacol. 2011;57(1):1-7.
34. Rabinowits G, Gercel-Taylor C, Day JM, Taylor DD, Kloecker GH. Exosomal microRNA: A diagnostic marker for lung cancer. Clin Lung Cancer. 2009;10 (1):42-6.
35. Wang K, Zhang S, Weber J, Baxter D, Galas DJ. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells. Nucleic Acids Res. 2010; 38(20):7248-59. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2978372/

Investigación clínica XXI

Del juicio clínico al análisis de supervivencia

Rodolfo Rivas-Ruiz,[a] Marcela Pérez-Rodríguez,[a] Lino Palacios,[b]
Juan O. Talavera[a]

…Para aquella fecha habré fallecido, pero la posteridad imparcial no rehusará admitir que este trabajo lo hizo primeramente un inglés…

Edmundo Halley (1656-1742)

Clinical research XXI. From the clinical judgment to survival analysis

Decision making in health care implies knowledge of the clinical course of the disease. Knowing the course allows us to estimate the likelihood of occurrence of a phenomenon at a given time or its duration. Within the statistical models that allow us to have a summary measure to estimate the time of occurrence of a phenomenon in a given population are the linear regression (the outcome variable is continuous and normally distributed —time to the occurrence of the event—), logistic regression (outcome variable is dichotomous, and it is evaluated at one single interval), and survival curves (outcome event is dichotomous, and it can be evaluated at multiple intervals). The first reference we have of this type of analysis is the work of the astronomer Edmond Halley, an English physicist and mathematician, famous for the calculation of the appearance of the comet orbit, recognized as the first periodic comet (1P/Halley's Comet). Halley also contributed in the area of health to estimate the mortality rate for a Polish population. The survival curve allows us to estimate the probability of an event occurring at different intervals. Also, it leds us to estimate the median survival time of any phenomenon of interest (although the used term is survival, the outcome does not need to be death, it may be the occurrence of any other event).

Keywords	Palabras clave
Clinical evolution	Evolución clínica
Survival	Supervivencia
Kaplan-Meier estimate	Estimación de Kaplan-Meier
Life tables	Tablas de vida
Time	Tiempo

Recibido: 07/04/2014 **Aceptado:** 14/04/2014

La toma de decisiones durante la atención médica implica el conocimiento del curso clínico de la enfermedad. La preocupación por estimar el tiempo que transcurre hasta un evento se ha dado desde mucho tiempo atrás; incluso, las primeras descripciones de tal ejercicio matemático se realizaron en otras áreas del conocimiento, como la física y la astronomía. La primera referencia que se tiene sobre este tipo de análisis es el trabajo publicado en 1693 por el astrónomo, físico y matemático inglés Edmundo Halley —famoso por el cálculo de la órbita y aparición del cometa reconocido como el primer cometa periódico (el 1P/el cometa Halley)—, quien contribuyó en el área de la salud con la estimación de la tasa de mortalidad para una población polaca.

El conocimiento de la evolución clínica de la enfermedad permite estimar la posibilidad de ocurrencia de un fenómeno en un tiempo determinado o su tiempo de duración, por ejemplo, ¿cuánto tiempo se requiere para que se eleven los anticuerpos después de aplicar una vacuna y la persona vacunada quede protegida contra la enfermedad?, ¿cuánto tiempo dura un cuadro de influenza? o ¿cuánto tiempo sobrevive un paciente con cáncer (por supuesto dependiendo del tipo y estadio)?

Entre los modelos estadísticos que permiten tener una medida de resumen para estimar el tiempo de ocurrencia de un fenómeno en una población determinada se encuentran la regresión lineal (variable dependiente continua y con distribución normal [tiempo a la ocurrencia del fenómeno]),[1] la regresión logística (variable dependiente dicotómica, en un solo intervalo de tiempo fijo)[2] y las curvas de supervivencia (variable dependiente dicotómica en múltiples intervalos de tiempo).

La regresión lineal aplica solo si todos los pacientes llegan al evento final; se requiere este dato puesto que maneja como desenlace una variable continua (por ejemplo, tiempo o muerte) y no puede manejar un desenlace que solo una porción ha sufrido y la otra no.

En el modelo de regresión logística, el investigador determina —con base en el conocimiento previo— el tiempo en el que se estimará la probabilidad de que ocurra un fenómeno. Sin embargo, las curvas de supervivencia permiten calcular la probabilidad de que ocurra un fenómeno en distintos intervalos, de forma

[a]Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica (CAIC), Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social
[b]Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón de la Fuente Muñiz", Secretaría de Salud

Distrito Federal, México

Comunicación con: Rodolfo Rivas-Ruiz
Correo electrónico: rivasrodolfo@gmail.com

Resumen

La toma de decisiones durante la atención médica implica el conocimiento de la evolución clínica de la enfermedad. A su vez, el conocimiento de la evolución clínica permite estimar la posibilidad de ocurrencia de un fenómeno en un tiempo determinado o su tiempo de duración. Entre los modelos estadísticos con los que es posible obtener una medida de resumen para estimar el tiempo de ocurrencia de un fenómeno en una población determinada se encuentran la regresión lineal (variable dependiente continua y con distribución normal [tiempo a la ocurrencia del fenómeno]), la regresión logística (variable dependiente dicotómica, en un solo intervalo) y las curvas de supervivencia (variable dependiente dicotómica, en múltiples intervalos). La primera referencia que se tiene sobre este tipo de análisis es el trabajo publicado en 1693 por el astrónomo, físico y matemático inglés Edmundo Halley —famoso por el cálculo de la órbita y aparición del cometa reconocido como el primer cometa periódico (el 1P/cometa Halley)— quien contribuyó en el área de la salud con la estimación de la tasa de mortalidad para una población polaca. Las curvas de supervivencia permiten calcular la probabilidad de que ocurra un fenómeno a distintos intervalos y, de igual forma, permiten estimar la mediana de supervivencia de cualquier fenómeno de interés (aunque se utiliza el término supervivencia, el desenlace no necesariamente tiene que ser muerte, sino la ocurrencia de cualquier otro fenómeno).

similar a la regresión logística, aunque esta última a un solo intervalo. Las curvas de supervivencia también permiten estimar la mediana de supervivencia de cualquier fenómeno de interés (aunque se utiliza el término supervivencia, el desenlace no necesariamente tiene que ser muerte, puede ser la ocurrencia de cualquier otro fenómeno), de manera análoga al modelo de regresión lineal, pero en este caso el resultado es la mediana de supervivencia, no la media.

A diferencia de la regresión logística y la regresión lineal, las curvas de supervivencia hacen posible el estudio de sujetos por periodos parciales y no es indispensable seguirlos hasta la ocurrencia del fenómeno o la terminación del tiempo de seguimiento.

Un evento de interés puede referirse a la ocurrencia de una complicación en el diabético, la recaída de una neoplasia, la curación o la muerte.[3] La característica principal de este evento es su naturaleza dicotómica (presente o ausente). Cuando el sujeto no llega al evento de interés y se cuenta solo con un seguimiento parcial del mismo, dentro del análisis se le denomina "dato censurado" (figura 1). En general existen tres razones para "censurar" un dato:[3]

- Si un sujeto no presenta el evento antes del término del estudio.
- Si no es posible el seguimiento del sujeto durante el transcurso del estudio (pérdida de seguimiento).
- Si una persona decide renunciar al estudio (o muere, siempre y cuando la muerte no sea el evento de interés).

Con la finalidad de lograr una mayor precisión para determinar el tiempo de ocurrencia del desenlace de

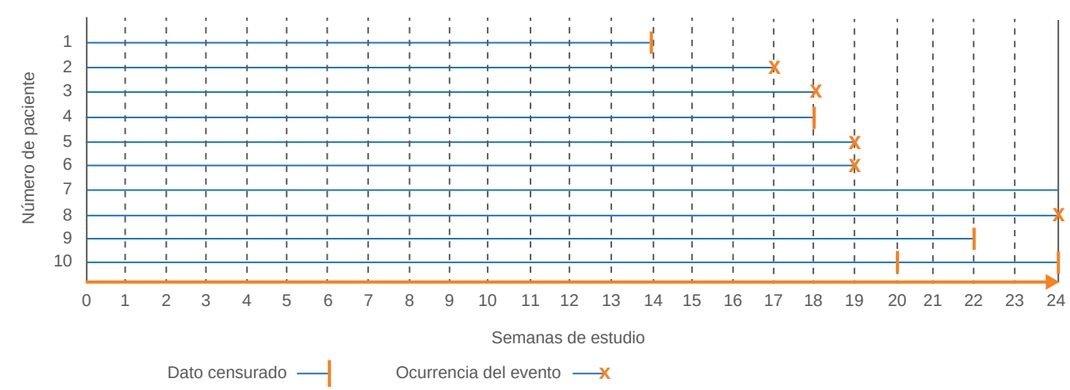


Figura 1 Representación gráfica del seguimiento de pacientes para el análisis de supervivencia. Cada línea horizontal con un número a la izquierda (1 al 10) representa un paciente y su seguimiento a lo largo de los 24 meses que duró un estudio. Los participantes 1, 4, 9 y 10 se consideran datos "censurados" ya que tienen un seguimiento incompleto. Los pacientes 2, 3, 5, 6 y 8 presentaron el evento de interés a lo largo del estudio y el participante 7 terminó el periodo de seguimiento sin haber sido censurado y sin haber presentado el evento de interés.

interés, en el análisis de supervivencia se programan visitas periódicas.

El seguimiento de los sujetos inicia en la fecha en que cada uno se incorporó al estudio, y dicho seguimiento puede o no llegar a la fecha de cierre del mismo. La fecha de inicio representa el estado basal de cada paciente y, en consecuencia, es la misma para todos ellos, no importa que se incluyan en fechas-calendario distintas (por ejemplo, unos pacientes en marzo y otros en abril). Las fechas de término también pueden ser diferentes, dependiendo de si se trata de un sujeto censurado o del momento en que presente el desenlace, o si se termina el tiempo de seguimiento sin que se haya presentado el desenlace o el evento de interés.

Los requisitos para disponer de datos adecuados para un análisis de supervivencia son los siguientes:

- Definir apropiadamente el origen o inicio del seguimiento.
- Definir apropiadamente la escala del tiempo.
- Definir apropiadamente el evento.

El origen o inicio del seguimiento tiene que establecerse antes de la ocurrencia del desenlace, de preferencia cuando apenas ha iniciado la exposición a la maniobra o antes de la misma (maniobra observacional en el caso de una cohorte, o experimental en el caso de un ensayo clínico).

Las escalas de medición del tiempo de seguimiento pueden ser de intervalos muy variables: de minutos cuando se trata de eventos agudos o de años cuando se analizan patologías de larga duración. Un ejemplo: cuando ocurre un infarto cerebral resulta relevante el tiempo que transcurre para el inicio del tratamiento fibrinolítico, porque es vital que no rebase los 180 minutos y mientras menos tiempo transcurra, el pronóstico del paciente es mejor.

Finalmente está la definición del evento de interés (desenlace). Si bien el análisis estadístico recibe el nombre de curvas de supervivencia, no siempre se refiere a la pérdida de la vida, puede aludir a la pérdida de la salud, a la aparición de un evento adverso, a enfermedad o complicación de la misma. Además, la representación gráfica de los resultados puede ser en forma descendente, como tradicionalmente se hace para mostrar la pérdida de la vida, partir del total de los sujetos vivo (100 %) y en cada periodo indicar la proporción de ellos que aún continúa con vida; o bien, en forma ascendente si el objetivo es mostrar la aparición de una enfermedad o sus complicaciones o algún evento adverso, en este caso se parte de cero y en cada periodo se muestra la proporción de sujetos que hasta ese momento han presentado el evento.

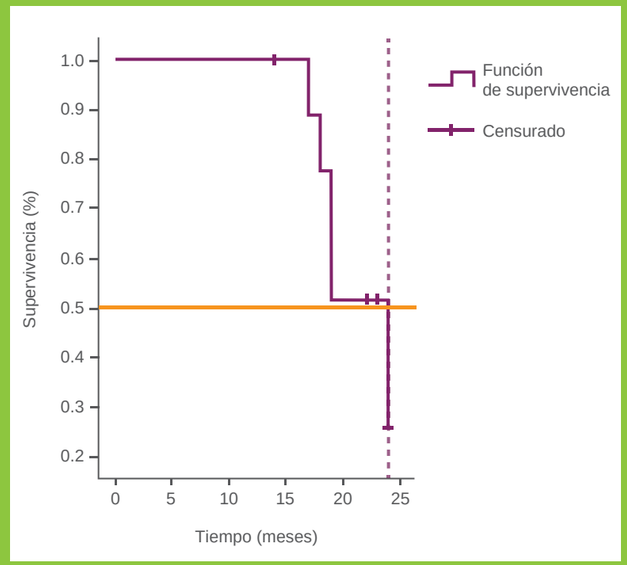
El análisis inicial se realiza mediante la creación de tablas de supervivencia, las cuales constan de un tiempo de seguimiento (tiempo de exposición a la maniobra, ya sea observacional o experimental) y un desenlace, y en las que se asume que todos los pacientes inician en condiciones homogéneas en el estado basal.

Ejemplo de análisis de supervivencia

Estudio de 10 pacientes con cáncer de mama, las cuales son seguidas durante un periodo de dos años (24 meses)

Paciente	Tiempo de entrada al estudio	Tiempo de presentación del desenlace	Estado de salida
1	0	14	Censurado (vivo) pérdida de seguimiento
2	0	17	Muerte
3	0	18	Muerte
4	0	18	Censurado (murió por otras causas)
5	0	18	Muerte
6	0	19	Muerte
7	0	24	Vivo
8	0	24	Muerte
9	1	23	Censurado
10	2	22	Censurado

La paciente 1 acudió a sus consultas de seguimiento solo durante 14 meses. No es posible determinar exactamente qué sucedió con ella, solo que estaba viva la última vez que asistió a consulta.
En las pacientes que murieron se registra la fecha de defunción y se calcula el tiempo que estuvieron vivas durante el estudio. En la paciente número 4, que falleció por causas ajenas al cáncer (por un accidente automovilístico), se registra la fecha de defunción, pero no como evento acumulado sino como caso “censurado”. Es necesario valorar si una muerte, aun sin ser ocasionada directamente por el cáncer, clínicamente está relacionada, para de esta forma considerarla como evento. Hubo una paciente que al terminar el estudio continuaba viva (paciente 7).



Las mujeres que fallecieron o que presentaron eventos provocan una línea hacia abajo que muestra la proporción de supervivientes. Por su parte, los casos censurados se muestran con una cruz (cuatro pacientes que no murieron, pero no terminaron sus 24 meses de seguimiento) y una mujer que continuaba viva al término del tiempo de seguimiento.

Intervalo en meses	Expuestos	Censurados	Eventos	Probabilidad de supervivencia del intervalo	Probabilidad de supervivencia acumulada
14	10	1	0	10/10 (100 %)	100.0 %
17	9	0	1	8/9 (89 %)	89.0 %
18	8	1	1	7/8 (88 %)	78.3 %
19	6	0	2	4/6 (66 %)	51.7 %
20	4	1	0	4/4 (100 %)	51.7 %
22	3	1	0	3/3 (100 %)	51.7 %
24	2	0	0	1/2 (50 %)	25.9 %

Se muestran los datos de ocurrencia del evento y la probabilidad de supervivencia en cada periodo y la probabilidad acumulada de supervivencia conforme avanza el seguimiento: en la semana 14 de seguimiento, la probabilidad de supervivencia fue de 100%; al mes 17 fue de 89%, porque hubo un evento en las nueve mujeres que estaban expuestas (en seguimiento). En el mes 18 quedaban ocho mujeres personas expuestas y se presentó un evento, por lo que la probabilidad de supervivencia fue de 88%, sin embargo, la probabilidad acumulada de supervivencia fue de 78.3%.

La probabilidad acumulada se obtiene multiplicando la probabilidad de supervivencia del periodo actual × la probabilidad de supervivencia acumulada hasta ese momento, por ejemplo:

Probabilidad acumulada al mes 24

51.7 % (probabilidad acumulada hasta la semana 22) × 50 % (probabilidad de supervivencia del periodo en cuestión) = 25.9 %.

Cuadro I Media del tiempo de supervivencia

Media[a]			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
21.778	1.320	19.191	24.365

[a]La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado

Para determinar el tiempo de supervivencia se pueden utilizar dos métodos: el método actuarial o la técnica publicada por Kaplan y Meier en 1958. Actualmente, con la proliferación y mejora de las computadoras y los programas estadísticos, el método de Kaplan-Meier es el más usado, por ser más gráfico y descriptivo que el método actuarial del cual se obtienen tasas de incidencia o densidad de incidencia.

Cuadro II Mediana del tiempo de supervivencia

Mediana[a]			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
21.778	1.320	19.191	24.365

[a]La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha "censurado

Análisis de Kaplan-Meier

En 1958, Edward Kaplan y Paul Meier publicaron un artículo llamado "Non parametric incomplete estimation from observations",[4] en el que describen la función matemática para realizar el modelo de curvas de supervivencia. Debido a la complejidad del análisis, fue hasta el *boom* de la computación cuando se dio el mayor auge de esta prueba estadística no paramétrica.

El estimador de Kaplan-Meier, también llamado del producto límite, es un método estadístico no paramétrico en el que se toman en cuenta cada uno de los tiempos que aporta cada paciente. Se utiliza cuando se conocen los tiempos individuales de los "censurados" y "no censurados", de manera que se calcula la supervivencia cada vez que un paciente muere o alcanza el tiempo de seguimiento. Permite calcular la mediana de supervivencia, lo que significa, cuánto tiempo tarda 50 % de la población para llegar al evento. Además, permite calcular los valores del intervalo de confianza de 95 % (IC 95 %) de esta estimación:

IC 95 % = error estándar o típico × ± 1.96 (Z α deseado)

Si se desea una confianza de 95 %, el valor crítico de Z α sería 1.96. Al multiplicar el error estándar × 1.96 se obtiene el IC 95 % superior y al multiplicar el error estándar × –1.96 se obtiene el IC 95 % inferior.

Cuando la población estudiada no alcanza 50 % del resultado esperado, se determina la media de supervivencia, siempre y cuando esta tenga distribución normal (cuadro I). Sin embargo, cuando el seguimiento es suficiente para conocer cuál es el resultado (desenlace en 50 %), se calcula la mediana de supervivencia (cuadro II).

Es preferible usar la mediana de supervivencia (en lugar de la media), la cual puede ser interpretada como el tiempo que tarda 50 % de la población en llegar al evento. Ambos valores pueden coincidir. Cuando se realiza una comparación, el método de Kaplan-Meier calcula inicialmente los tiempos de supervivencia, tanto la mediana como la media (cuadro III).

La validez de este método se fundamenta en dos suposiciones:

- Las personas que se retiran del estudio tienen un destino parecido a las que quedan.
- El tiempo-calendario durante el cual una persona entra en el estudio no tiene efecto independiente en la aparición del evento.

Cuadro III Medias y medianas del tiempo de supervivencia obtenidas con el método de Kaplan-Meier

Grupo	Media[a]				Mediana			
	Estimación	Error típico	IC 95 %		Estimación	Error típico	IC 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Tratamiento A	21.778	0.880	20.053	23.502	25.000	1.941	21.196	28.804
Tratamiento B	11.278	0.917	9.481	13.074	9.000	1.797	5.479	12.521
Global	18.194	1.176	15.889	20.498	19.000	.527	17.967	20.033

[a]La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha "censurado"
IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %

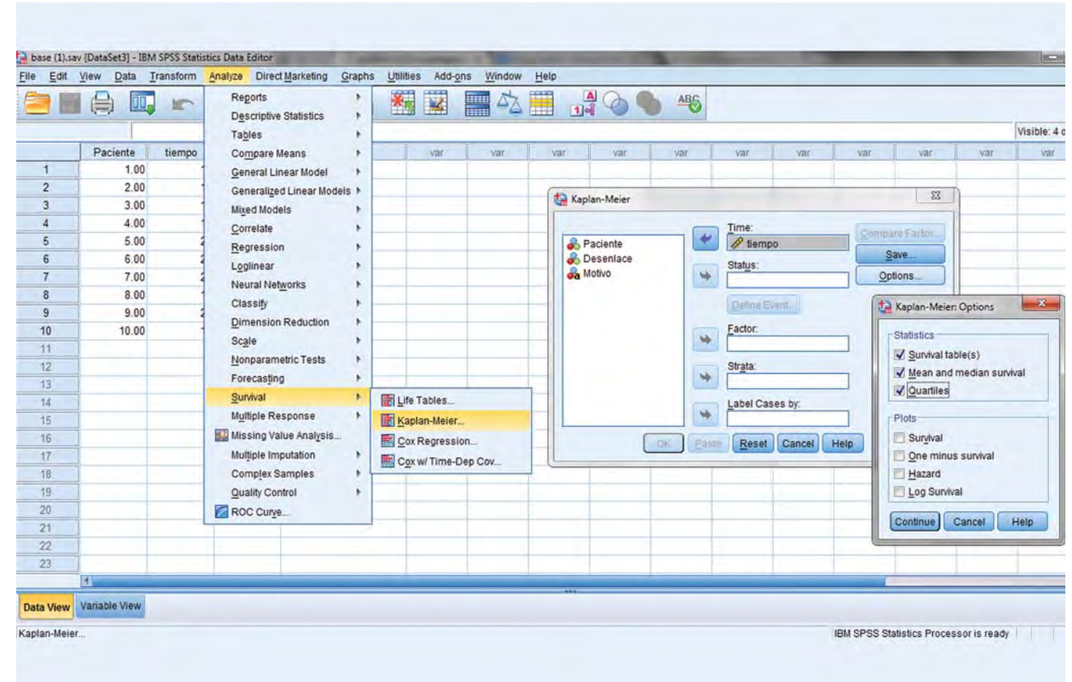


Figura 2 Pasos para la realización del análisis de Kaplan-Meier en el programa estadístico SPSS

Los pasos para realizar este análisis en el programa estadístico SPSS se muestran en la figura 2. Se comienza seleccionando la opción "Analizar", luego se selecciona la función "Supervivencia" y finalmente se selecciona la opción "Kaplan-Meier". Después se selecciona la variable que contenga el tiempo de seguimiento y se agrega a la casilla de tiempo, posteriormente se selecciona la variable de desenlace y se agrega a la casilla de estatus, definiendo el evento (ya sea como 0 o 1; generalmente la presencia del evento se codifica con 1) en la opción que se encuentra debajo de la casilla.

Análisis bivariado

Para comparar el efecto de una intervención en los estudios de supervivencia, como la administración de un medicamento, y conocer si existen diferencias y si estas son mayores a las que se pudieran presentar por el efecto del azar, se utiliza el método de la prueba de logaritmo de rango (*log-rank test*). Esta prueba se basa en el modelo de χ^2 (véase la parte XVI de esta serie[5]), en la cual se comparan los eventos (muerte) en cada grupo. El resultado de esta prueba es un valor de *p* (probabilidad de que las diferencias se deban al azar),

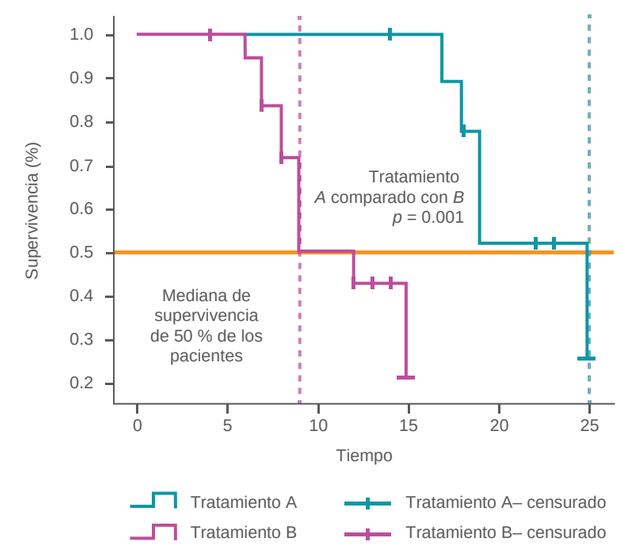


Figura 3 Contraste de las curvas de supervivencia con la prueba de log rank. En esta figura se observan caídas pronunciadas porque la muestra comprende solo a 10 personas, sin embargo, cuando se analizan muestras mayores en lugar de escalones se observa una pendiente

Cuadro IV Análisis de las diferencias globales de los grupos de tratamiento usando la prueba del rango de logaritmo

	χ^2	gl	Sig.
Log rank (Mantel-Cox)	19.611	1	0.000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de grupo

además de la mediana o la media de supervivencia. Este análisis también es susceptible de ser graficado y las diferencias entre grupos se muestran al contrastar el efecto en 50 % de la población, es decir, medianas de supervivencia (figura 3).

Además, se puede calcular el valor de *p* a partir de la prueba de la χ^2 con el método de *log-rank*, tomando a los grupos como los grados de libertad (gl) con la siguiente fórmula, donde la *n* son los grupos de tratamiento (cuadro IV):[6]

$$gl = n - 1$$

Los pasos para realizar este análisis en el programa estadístico SPSS se muestran en la figura 4. Al igual que en el análisis de Kaplan-Meier, se comienza seleccionando la opción "Analizar", luego se elige "Supervivencia" y la opción "Kaplan-Meier". Después se selecciona la variable que contenga el tiempo de seguimiento y la variable de desenlace (evento) y se agrega la variable grupo de tratamiento (en este caso *A* o *B*). Para comparar estos grupos se presiona "Comparar factor" y se selecciona "Log rank". En "Opciones" se pueden solicitar las tablas de supervivencia y los gráficos, estos últimos con opciones como las que presentamos aquí de supervivencia.

Conclusiones

Las curvas de supervivencia permiten estimar la probabilidad de que ocurra un fenómeno en distintos intervalos. La posibilidad de utilizar la información de sujetos que se pierden durante el seguimiento, las hace un modelo extraordinario en el manejo de datos incompletos, sin embargo, siempre habrá que cuidar que el número de sujetos "censurados" sea el menor posible, de otra manera la estimación se realizará a partir de los datos de unos cuantos sujetos como si se tratara de la totalidad del grupo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

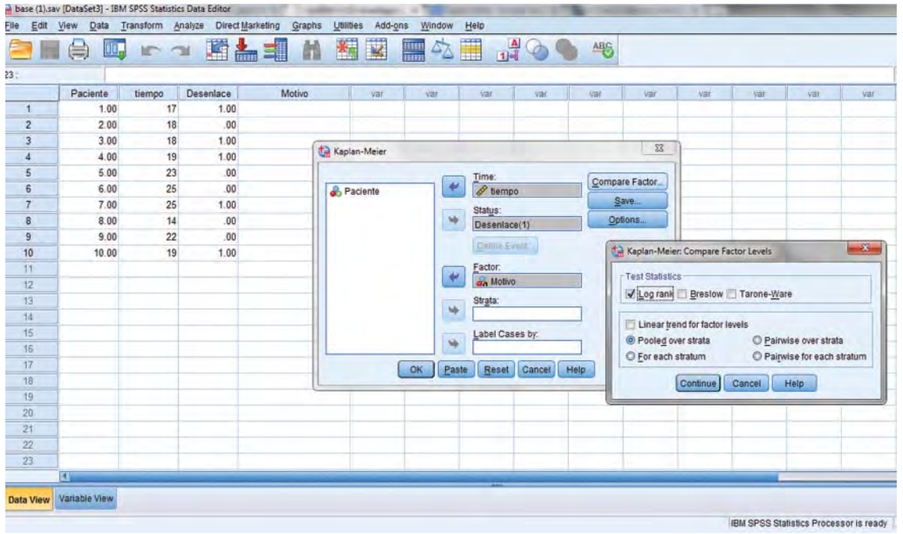


Figura 4 Pasos para la realización de la prueba de *log-rank* en el programa SPSS

Referencias

1. Palacios-Cruz L, Pérez-Rodríguez M, Rivas-Ruiz R, Talavera JO. Investigación clínica XVIII. Del juicio clínico al modelo de regresión lineal. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(6):656-61.
2. Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Moreno J, Rivas-Ruiz R, Talavera JO. Investigación clínica XIX. Del juicio clínico al análisis de covarianza. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):70-5.
3. Kleinbaum D. Survival analysis: A self-learning text. Second edition. Berlin: Springer Science Business Media; 2005.
4. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric incomplete estimation from observations. J Am Statist Assoc. 1958; 53(282):457-481.
5. Rivas-Ruiz R, Moreno-Palacios J, Talavera JO. Investigación clínica XVI. Diferencias de medianas con la U de Mann-Whitney. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(4):414-9
6. Feinstein AR. Principles of medical statistics. New York, NY: Chapman and Hall/CRC; 2002.

Lecturas recomendadas

Abd-ElHafeez S, Torino C, D'Arrigo G, Bolignano D, Provenzano F, Mattace-Raso F, Zoccali C, Tripepi G. An overview on standard statistical methods for assessing exposure-outcome link in survival analysis (Part II): The Kaplan-Meier analysis and the Cox regression method. Aging Clin Exp Res. 2012;24(3):203-6.

Benítez-Parejo N, Rodríguez-del Águila MM, Pérez-Vicente S. Survival analysis and Cox regression. Allergol Immunopathol (Madr). 2011;39(6):362-73.

Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). BMJ. 1998;317(7172):1572.

Efron B. Logistic regression, survival analysis, and the Kaplan-Meier curve. J Am Stat Assoc. 1988; 83(402): 414-25.

Satagopan JM, Ben-Porat L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach AD. A note on competing risks in survival data analysis. Br J Cancer. 2004;91(7):1229-35.

Xie J, Liu C. Adjusted Kaplan-Meier estimator and log-rank test with inverse probability of treatment weighting for survival data. Stat Med. 2005;24(20):3089-110.

Educación y expectativa de vida en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles

Liliana del Sagrario Villarreal-Hernández,[a] Jesús Eduardo Romo-Martínez[b]

Educational status and life expectancy in patients with chronic non-communicable diseases

Background: Suffering a non communicable chronic disease in combination with low educational level and low economic income develops a synergy, which contributes to a poor prognostic about the expectancy of life. A better educational level may improve the life expectancy. The objective of this research was to explore this relation.
Methods: A retrospective cohort study from January 1, 1999, to December 31, 2011, was performed. We included 2306 patients obtained from the information system in mortality of Family Medicine Unit 3 of the Instituto Mexicano del Seguro Social in Guadalajara, Jalisco. The main measures were average age-at-death and educational level. We used Student's *t*, χ^2 and relative risk (RR) calculations for statistical analysis.
Results: The average age-at-death for those who had a low educational level (n = 1936) was 73.24 ± 12.18 years, while for those who had a satisfactory level of education (n = 370) was 63.47 ± 14.51 years, estimating a mean difference of 9.77 years with $p < 0.001$. Having a low educational level and not reaching life expectancy compared to the satisfactory level meant a RR = 0.24 (IC 95 % = 0.19, 0.30). The projected linear regression for each educational grade showed that patients lost 2.5 years of life.
Conclusions: Diabetes accompanied by a low educational level showed a double probability of not reaching the expectation of life.

Keywords	Palabras clave
Education	Educación
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
Cardiovascular diseases	Enfermedades cardiovasculares

Recibido: 28/02/2013 **Aceptado:** 27/01/2014

La educación en México es un derecho constitucional:[1] en el artículo tercero de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos se declara que la educación impartida por el Estado debe ser gratuita, laica y obligatoria. Hasta el año 2012, en la Ley General de Educación de México se consideró obligatorio cursar por lo menos los grados escolares de primaria y secundaria; actualmente también es obligatoria la educación media superior.[2]

El Programa de las Naciones Unidas para el desarrollo estima que la tendencia en cuanto al índice de desarrollo humano va en aumento en los últimos años, y que existe correlación positiva entre salud, educación e ingresos.[3] En México, además, se argumenta que alcanzar un mejor nivel de educación promete una mejora en la calidad y expectativa de vida, con base en lo que proyecta el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI).[4]

Por otro lado, la Secretaría de Salud en México señala que las enfermedades crónicas no transmisibles son la principal causa de muerte y que reducen la esperanza de vida de los mexicanos. Es por ello que la incorporación de la calidad de vida a indicadores de carga de enfermedades y de esperanza de vida han sido preocupación de la comunidad internacional en las últimas décadas.[5-7] Enfermedades como la diabetes y las cardiovasculares constituyen las primeras causas de muerte en el mundo.[8] Padecer una enfermedad crónica no transmisible en combinación con condiciones sociales desfavorables como nivel educativo bajo y bajos ingresos económicos, provoca una sinergia que contribuye a un mal pronóstico en la expectativa de vida esperada.[9-20]

El objetivo de la presente investigación fue analizar la expectativa de vida en relación con el nivel educativo en pacientes que fallecieron por enfermedades crónicas no transmisibles (diabetes y enfermedades cardiovasculares).

Métodos

Se llevó a cabo una investigación con diseño de cohorte retrospectivo,[21] del 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre del 2011, a partir de 6698 defunciones ocurridas en la Unidad de Medicina Familiar 3 del

[a]Unidad de Medicina Familiar 3
[b]Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente

Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Liliana del Sagrario Villarreal-Hernández
Teléfonos: (33) 3668 3000; (33) 3617 0060, extensión 31886
Correo electrónico: liliana.villarreal@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: una enfermedad crónica no transmisible, el nivel educativo bajo y los bajos ingresos económicos pueden hacer sinergia y contribuir a un mal pronóstico en cuanto a la expectativa de vida esperada. Se estima que alcanzar un mejor nivel de educación hace posible que mejore la expectativa de vida. El objetivo de esta investigación fue explorar esta relación.
Métodos: estudio de cohorte retrospectivo realizado del 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre de 2011, de individuos que fallecieron por enfermedades crónicas no transmisibles. Se incluyeron 2306 pacientes registrados en el Sistema de Información en Mortalidad de la Unidad de Medicina Familiar 3, Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, Jalisco. Se registró la edad al momento de la muerte y el nivel educativo. Las pruebas estadísticas aplicadas fueron *t* de Student y χ^2. Se calculó el riesgo relativo.
Resultados: la edad promedio al morir en quienes tuvieron un bajo nivel educativo fue de 73.24 ± 12.18 años y en quienes tuvieron un nivel educativo satisfactorio fue de 63.47 ±14.51 años; la diferencia de medias fue de 9.77 años ($p < 0.001$). Tener un bajo nivel educativo y no alcanzar la expectativa de vida mostró un RR = 0.24 (IC 95 % = 0.19, 0.30). Por cada grado escolar alcanzado, los pacientes perdieron 2.5 años de vida. La diabetes mostró un RR = 2.02 (IC 95 % = 1.65, 2.40), ajustado por bajo nivel educativo y sexo.
Conclusiones: padecer diabetes en combinación con bajo nivel educativo mostró una doble probabilidad de no lograr la expectativa de vida esperada.

Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara Jalisco. La muestra se obtuvo del Sistema de Información en Mortalidad, con base en el registro de los certificados de defunción.

Los criterios de inclusión fueron edad superior a los 15 años y que en el certificado estuviera registrada la escolaridad del sujeto (se excluyeron los certificados de defunción en los que se registró "no aplica" y "se ignora"). El nivel de escolaridad fue catalogado como satisfactorio o bajo (a partir de haber terminado o no la secundaria, respectivamente). En un primer momento se identificaron 5523 sujetos. De estos, se seleccionaron aquellos cuyas causas básicas de defunción fueron enfermedades crónicas no transmisibles. Una vez hecho la anterior, fueron subclasificados en dos grupos según la Décima Versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10): diabetes (código E10, siete individuos [0.69 %]; código E11, 588 [58.18 %]; código E12, nueve [0.88 %]; código E14, 408 [40.31]) y enfermedades cardiovasculares (código I10.0-I99X, 1294 sujetos).

Se comparó la edad al momento de la muerte con la expectativa de vida según el INEGI para el año de la defunción y el sexo; se determinó afección en la expectativa de vida si hubo pérdida en años de más de 15 %.[22] Se incluyeron 2306 casos.

Para realizar el análisis estadístico, los resultados fueron expresados en número de observaciones, medias, desviaciones estándar y porcentajes; *t* de Student para comparar deferencia de medias entre variables continuas y χ^2, para variables categóricas, considerando una $p < 0.05$ estadísticamente significativa. Para determinar el grado de asociación entre las variables categóricas se calculó la razón de riesgos, con intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %). El ajuste de variables se realizó mediante regresión binaria logística. Los datos se procesaron con los programas Epi-Info versión 3.5.3, Open-Epi versión 2.3.1 y SPSS versión 18 para Windows.

Cuadro I Edad en años al morir y nivel educativo en individuos con enfermedades crónicas no transmisibles

	n	%	Media ± DE	Mínima	Máxima	Diferencia de medias	Límites	*p*
Edad general	2 306	100.0	71.67 ± 13.08	17	107			
Nivel educativo								
Bajo	1 936	84.0	73.24 ± 12.18	17	107	9.77	8.19, 11.35	< 0.001
Satisfactorio	370	16.0	63.47 ± 14.51	18	100			
Sexo								
Hombre	1 118	48.5	70.49 ± 13.353	17	105	–2.30	–3.37, –1.23	< 0.001
Mujer	1 188	51.5	72.79 ± 12.736	17	107			
Enfermedad básica de defunción								
Diabetes	1 012	43.9	69.56 ± 12.229	17	100	3.77	2.70, 4.83	< 0.001
Cardiovascular	1 294	56.1	73.33 ± 13.496	17	107			

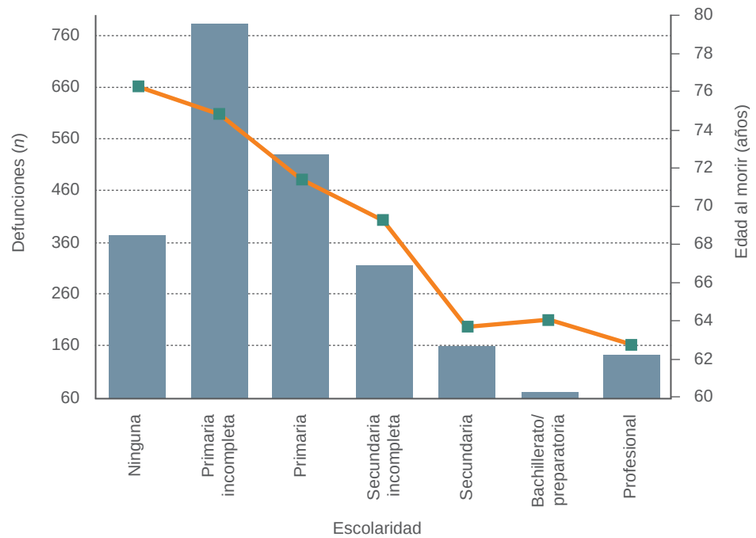


Figura 1 Defunciones por nivel de escolaridad y edad promedio al morir, en sujetos con enfermedades crónicas no transmisibles (diabetes y cardiovasculares)

Resultados

Del censo inicial de 6698 individuos, se encontró que solo 34.43 % reunió los criterios de inclusión. El promedio de edad de los casos estudiados fue de 71.67 ± 13.08 años (cuadro I). El 16 % de los casos contó con un nivel educativo satisfactorio y 84 %, con nivel bajo (cuadro I), principalmente con primaria incompleta (figura 1).

Según el año de defunción, la expectativa de vida no se alcanzó en los sujetos, indistintamente de su nivel educativo (figura 2). Los promedios de edad al morir según la escolaridad fueron los siguientes: ninguna escolaridad, 76.34 ± 12.24 años; primaria incompleta, 74.68 ± 11.11 años; primaria completa, 71.38 ± 12.43 años; secundaria incompleta, 69.30 ± 12.67 años; secundaria completa, 63.69 ± 13.11 años; bachillerato o preparatoria, 60.08 ± 17.23 años; profesional, 62.79 ± 14.55 años. La regresión lineal proyectó que los sujetos perdieron 2.5 años de vida por cada nivel de escolaridad.

La edad promedio al morir en quienes tuvieron bajo nivel escolar (n = 1936) fue de 73.24 ± 12.18 años, y en quienes tuvieron un nivel educativo satisfactorio (n = 370) fue de 63.47 ± 14.51 años. La diferencia de medias fue de 9.77 años, con $p < 0.001$ (cuadro I).

Haber tenido un bajo nivel educativo (variable independiente) y no alcanzar la expectativa de vida (variable dependiente), mostró un riesgo relativo (RR) crudo = 0.40 (IC 95 % = 0.35, 0.46). Al ajustarlo por sexo y causa básica de defunción se observó un RR = 0.24 (IC 95 = 0.19, 0.30); el sexo femenino mostró un RR = 1.73 (IC 95 % = 1.41, 2.13) y el ser diabético, un RR = 2.02 (IC 95 % = 1.67, 2.40) (cuadro II).

Al realizar el análisis estratificados por sexo, causa básica de defunción y nivel educativo, se observaron diferencia importantes entre grupos, con una proporción más alta en la disminución de la expectativa de vida en la población con nivel educativo satisfactorio (cuadro III).

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier muestra una diferencia importante en cuanto a la probabilidad de supervivencia de acuerdo con el nivel educativo (figura 3).

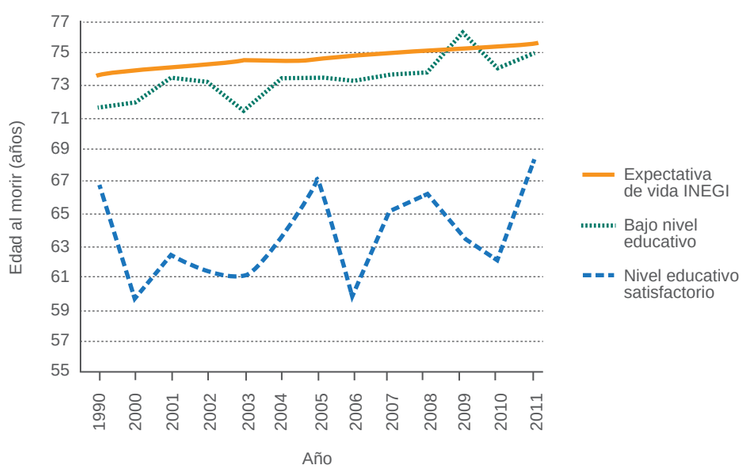


Figura 2 Expectativa de vida anual proyectada por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) y la alcanzada por 2306 sujetos con enfermedades crónicas no transmisibles (diabetes y cardiovasculares), según nivel educativo

Cuadro II Expectativa de vida afectada en sujetos que fallecieron por enfermedad crónica no transmisible y que tenían bajo nivel educativo

	Expectativa de vida afectada				
Característica	Sí	No	RR	IC 95 %*	*p*
Bajo nivel educativo					
Sí	384	1 552	0.24	0.19, 0.30	< 0.001
No	183	187	4.69	3.67, 5.99	
Sexo					
Hombre	240	878	0.58	0.47, 0.71	< 0.001
Mujer	327	861	1.73	1.41, 2.13	
Causa básica de defunción					
Diabetes	317	695	2.02	1.67, 2.40	< 0.001
Enfermedad cardiovascular	250	1 044	0.49	0.40, 0.60	

*RR = ajustado por sexo y causa básica de defunción

Discusión

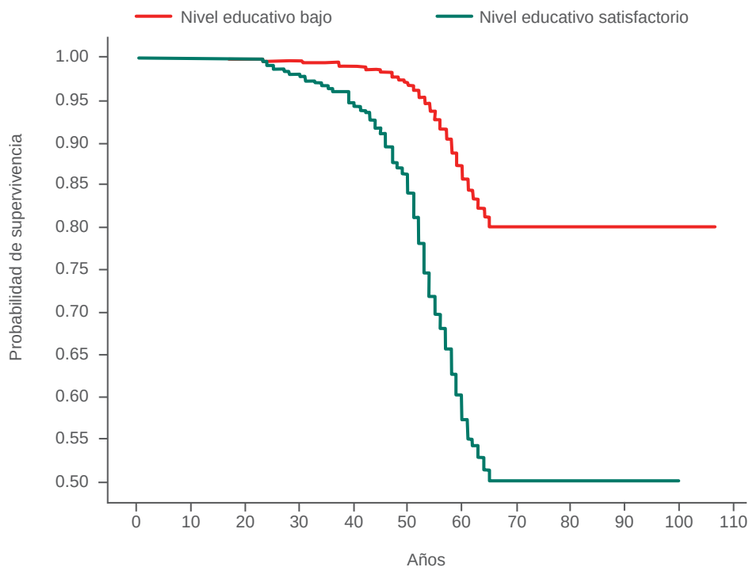
Este estudio indica que el nivel de educación bajo por sí solo no fue un factor de riesgo para la disminución en la expectativa de vida. Paradójicamente, en los sujetos con nivel educativo satisfactorio, el riesgo fue hasta cinco veces mayor. Sin embargo, al considerar que la causa básica de la muerte fue la diabetes —entendida como la enfermedad que inició la cadena de acontecimientos patológicos que condujeron a la muerte[23]—, el riesgo de pérdida de la expectativa de vida de 15 % aumentó al doble. Lo mismo sucedió con el sexo femenino conjugado con el nivel educativo bajo.

Hallazgos similares fueron informados en Turín en 2004: en un estudio prospectivo de pacientes diabé-

Cuadro III Nivel educativo y expectativa de vida afectada según sexo y causa básica de defunción en individuos que fallecieron por enfermedad crónica no transmisible

Características	Nivel escolar		*p*
	Bajo	Satisfactorio	
Grupo general	*n* = 1936	*n* = 370	
Expectativa de vida afectada	384 (19.8 %)	183 (49.5 %)	< 0.001
Sexo masculino	*n* = 882	*n* = 236	
Expectativa de vida afectada	128 (14.5 %)	112 (47.5 %)	< 0.001
Sexo femenino	*n* = 1054	*n* = 134	
Expectativa de vida afectada	256 (24.3 %)	71 (53.0 %)	< 0.001
Causa básica de defunción			
Enfermedad cardiovascular	*n* = 1082	*n* = 212	
Expectativa de vida afectada	150 (13.9 %)	100 (47.2 %)	< 0.001
Diabetes	*n* = 854	*n* = 158	
Expectativa de vida afectada	234 (27.4 %)	83 (52.5 %)	< 0.001

Figura 3 Probabilidad de supervivencia en años en población con expectativa de vida afectada según el nivel educativo. Curva de Kaplan-Meier



ticos de uno y otro sexos, Gnavi *et al.*[24] observaron una relación inversa entre el nivel educativo y la edad al morir, con mayor evidencia en diabéticos insulinodependientes. En nuestra investigación se limitó el ingreso a la clasificación insulinodependiente, por lo que los resultados no se explican por esa situación. Igualmente, Gnavi *et al.*[24] registraron mayor probabilidad de muerte en los sujetos diabéticos comparados con los no diabéticos, sin embargo, no indicaron los años de vida perdidos.

Por otro lado, Feldman *et al.*,[25] en una investigación acerca de las características relacionadas con el número de muertes en población blanca de Estados Unidos, observaron que en los casos con mayor escolaridad, los hombres de 45 a 64 años tuvieron niveles elevados de colesterol (> 260 mg/dL) y que en las mujeres de 65 a 74 años el consumo de cigarrillos fue mayor.

En población austriaca, Kuatzky *et al.*[26] observaron que el bajo nivel educativo en mujeres estaba relacionado con conductas desfavorables como mayor índice de masa corporal, obesidad, consumo de cigarrillos, dieta rica en grasa y falta de ejercicio regular.

En Estados Unidos, el nivel de escolaridad difiere de acuerdo con los grupos étnicos: en un estudio llevado a cabo con base en los registros nacionales de muertes, Dray Spira *et al.*[27] encontraron mayor nivel de escolaridad en la población blanca no hispana diabética, comparada con las poblaciones hispana y afroamericana. Miech *et al.*[28] observaron mayor registro de muertes en población con bajo nivel de escolaridad, situación similar a la identificada en este estudio. Sin embargo, no fue posible hacer comparaciones debido a que no dispusimos del número de población por niveles de escolaridad de acuerdo con el periodo, para estimar tasas específicas.

De los resultados en este estudio surgen otras interrogantes: ¿qué otros factores de riesgo están presentes en el paciente con un nivel educativo mayor que le confieren riesgo de perder años de vida? ¿Es suficiente con lograr un nivel educativo satisfactorio para mejorar la esperanza de vida o es necesario incidir en otros ámbitos como estilos de vida saludables, personales, familiares y laborales?

Agradecimientos

A la doctora Guadalupe Gutiérrez-Guerrero y al doctor Guadalupe Castañeda-López, titulares de la Coordinación de Información y Análisis Estratégico, Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Jalisco. Así como al personal del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, sede de la Especialidad de Epidemiología por la Universidad de Guadalajara.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. Título Primero Capítulo I. De los derechos humanos y sus garantías (cambio de denominación, mediante decreto publicado en el Diario Oficial de la Federación del 10/06/ 2011). Texto libre en http://info4.juridicas.unam.mx/ijure/fed/9/2.htm?s=
2. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Ley general de educación. Diario Oficial de la Federación del 11/09/2013. Texto libre en http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/137.pdf
3. United Nations Development Program. Indicadores internacionales sobre desarrollo humano: informes nacionales sobre desarrollo humano para México. México: UNDP; 2011. Texto libre en http://hdrstats.undp.org/es/paises/perfiles/MEX.html
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. [Sitio web]. México en cifras: información nacional, por entidad federativa y municipios; Estadística. INEGI: Defunciones generales 2011. Disponible en http://www3.inegi.org.mx/sistemas/mexicocifras/default.aspx
5. Murray CJ, Salomon J, Mathers C. A critical examination of summary measures of population health. Bull World Health Organ. 2000;78(8):981-94. Texto libre en http://www.who.int/healthinfo/paper02.pdf
6. Manuel DG, Schultz SE, Kopec JA. Measuring the health burden of chronic diseases and injury using health adjusted life expectancy and the Health Utilities Index. J Epidemiol Community Health. 2002;56(11):843-50.
7. Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997;349(9064):1498-504.
8. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: Overcoming impediments to prevention and control. JAMA. 2004;291(21):2616-22.
9. Smith GD, Blane D, Bartley M. Explanations for socioeconomic differentials in mortality. Evidence from Britain and elsewhere. Eur J Public Health. 1994;4(2):131-44.
10. Kalediene R, Petrauskiene J. Inequalities in life expectancy in Lithuania by level of education. Scand J Public Health. 2000;28(1):4-9.
11. Kunst AE, Mackenbach JP. Measuring socio-economic inequalities in health. Copenhagen: WHO; 1993.
12. Smith GD, Egger M. Socioeconomic differences in mortality in Britain and the United States. Am J Public Health. 1992;82(8):1079-80.
13. Singh GK, Siahpush M. Widening socioeconomic inequalities in US life expectancy, 1980-2000. Int J Epidemiol. 2006;35(4):969-79.
14. Katz S, Greer DS, Beck JC, Branch LG, Spector WD. Active life expectancy: Societal implications. En: Committee on an Aging Society. Health in an older society. Washington, D.C., US: National Academy Press; 1985. p. 57-72.
15. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. N Engl J Med. 2005;352(11):1138-45.
16. Sikdar KC, Wang PP, MacDonald D, Gadag VG. Diabetes and its impact on health-related quality of life: A life table analysis. Qual Life Res. 2010;19(6):781-7.
17. Beltrán-Sánchez H, Preston SH, Canudas-Romo V. An integrated approach to cause-of-death analysis: Cause-deleted life tables and decompositions of life expectancy. Demogr Res. 2008;19(35):1323-50.
18. Wagstaff A, Paci P, van Doorslaer E. On measurement of inequalities in health. Soc Sci Med. 1991;33(5):545-57.
19. Arriaga EE. Measuring and explaining the change in life expectancies. Demography. 1984;21(1):83-96.
20. Cristia JP. Rising mortality and life expectancy differentials by lifetime earnings in the United States. J Health Econ. 2009;28(2):984-8
21. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström. Epidemiología básica. Segunda edición. Washington, D. C: OPS; 2008. Disponible en http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/3153/Epidemiolog%C3%ADa%20b%C3%A1sica.pdf?sequence=1
22. García L, Nolasco A, Bolumar F, Álvarez C. Los años potenciales de vida perdida: una forma de evaluar las muertes prematuras. Med Clin (Barc). 1986;87(2):55-7.
23. Centro Mexicano para la Clasificación de Enfermedades. Guía para el llenado de los certificados de defunción y del certificado de muerte fetal: México: Secretaría de Salud; 2004. Texto libre en http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/DOCSAL7761.pdf
24. Gnavi R, Petrelli A, Demaria M, Spadea T, Carta Q, Costa G. Mortality and educational level among diabetic and non-diabetic population in the Turin Longitudinal Study: A 9-year follow-up. Int J Epidemiol. 2004;33(4):864-71.
25. Feldman JJ, Makuc DM, Kleinman JC, Cornoni-Huntley J. National trends in educational differentials in mortality. Am J Epidemiol. 1989;129(5):919-33.
26. Kautzky-Willer A, Dorner T, Jensby A, Rieder A. Women show a closer association between educational level and hypertension or diabetes mellitus than males: A secondary analysis from the Austrian HIS. BMC Public Health. 2012;12:392. Disponible en http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/392
27. Dray-Spira R, Gary-Webb T, Brancati F. Educational disparities in mortality among adults with diabetes in the U.S. Diabetes Care. 2010;33(6):1200-05. Texto libre en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2875423/
28. Miech R, Pampelb F, Kimc Jm, Rogersb RG. The enduring association between education and mortality the role of widening and narrowing disparities. Am Sociological Rev. 2011;79:913-34.

Análisis de 200 casos clínicos de púrpura trombocitopénica idiopática

Lilia Adela García-Stivalet,[a] Aarón Muñoz-Flores,[a]
Álvaro José Montiel-Jarquín,[b] Rodolfo Gregorio Barragán-Hervella,[b]
Ruth Bejarano-Huertas,[b] Mario García-Carrasco,[c] Aurelio López-Colombo[d]

Clinical analysis of 200 cases of idiopathic thrombocytopenic purpura

Background: Idiopathic thrombocytopenic purpura is characterized by extravasation of blood into the subcutaneous tissue, mucous membranes or skin; it generates bleeding manifestations as ecchymotic lesions, petechiae of sudden onset, epistaxis, bleeding from the gums, and serious complications such as intracranial hemorrhage. This condition is due to a platelet destruction mediated by antibodies directed against the surface of the platelets. The objective is to present the clinical characteristics of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in a third level medical facility in Puebla, México.
Methods: A descriptive study, which included 200 patients from the Hematology Service, was carried out. All patients included had the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. We studied their clinical manifestations, type of diagnosis, as well as medical and/or surgical treatment. The statiscal analysis was made using descriptive measures.
Results: The entire sample (200 patients) had idiopathic thrombocytopenic purpura as a diagnosis established, 57 % had ecchymoses, 42 % petechiae, 23 % bleeding from the gums, 31.5 % epistaxis, 6.5 % abnormal uterine bleeding, 11 % malaise, 7.0 % hemorrhage, 0.5 % pruritus, 0.5 % seizures, 8 % two or more signs and symptoms and 73 % was asymptomatic when the diagnosis was established.
Conclusions: Symptoms of idiopathic thrombocytopenic purpura are varied, a large percentage of patients can be processed unnoticed. The results described were similar to those reported in the literature.

Keywords Idiopathic thrombocytopenic purpura
Palabras clave Púrpura trombocitopénica idiopática

Recibido: 12/04/2013 **Aceptado:** 27/01/2014

La púrpura trombocitopénica idiopática es una condición autoinmune en la que se producen anticuerpos contra la superficie plaquetaria, condición que puede ser primaria (se desconoce la causa) o secundaria (antecedentes de trastorno inmunológico, como el ocasionado por el síndrome antifosfolípidos, la infección por el virus de hepatitis *C* o por el virus de la inmunodeficiencia humana y la ingesta de algunas drogas).[1] En ambas, el conteo plaquetario es menor de 100 000 plaquetas/µL.[2]

Respecto al tiempo del diagnóstico, la púrpura trombocitopénica idiopática se clasifica como de reciente diagnóstico si este es realizado antes de los tres meses de evolución, persistente cuando la evolución es de tres a 12 meses, y crónica si tiene más de 12 meses de evolución.[2] El diagnóstico es por exclusión y se basa en el interrogatorio y la exploración física, el conteo plaquetario y el estudio de la médula ósea, elemento básico para realizar el diagnóstico diferencial.[3] Numerosos pacientes se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico.[4] En 50 a 60 % de los casos, la púrpura trombocitopénica idiopática se manifiesta cuando el paciente presenta algún cuadro febril por alguna viremia como rubéola, varicela, parotiditis e infección por el virus de Epstein Barr o por la aplicación de una vacuna.

En los adultos, la tendencia de la enfermedad es hacia la cronicidad, aunque a veces remite al año, incluso 15 % puede ser resistente a todas los tratamientos disponibles, incluyendo la esplenectomía. Son frecuentes las petequias, las gingivorragias, los hematomas, los sangrados uterinos anormales y las epistaxis severas; en pacientes con comorbilidades y conteo plaquetario inferior a 30 000 plaquetas/µL pueden presentarse hemorragias intracraneanas, que son graves y mortales.

Otras manifestaciones menos frecuentes son hematuria, hemorragia digestiva macroscópica, hematemesis, melena, rectorragia y sangre oculta en heces. Estos sangrados ocasionan que el paciente requiera transfusiones sanguíneas frecuentes.[5]

La presentación de la púrpura trombocitopénica idiopática es más común en la primera década de la vida, entre los cinco y seis años de edad y los signos de sangrado aparecen en la mayoría de los pacientes antes que los síntomas generales.[6,7]

[a]Servicio de Hematología, Hospital General Regional 36
[b]Jefatura de División de Investigación en Salud, Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla. Universidad Autónoma de el Estado de Puebla
[c]Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes, Hospital General Regional 36
[d]Coordinación Auxiliar de Investigación en Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México

Comunicación con: Álvaro José Montiel-Jarquín
Teléfono: (222) 249 3099, extensión 208
Correo electrónico: alvaro.montielj@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: la púrpura trombocitopénica idiopática se caracteriza por la extravasación de sangre en el tejido subcutáneo, membranas, mucosas o piel, que puede generar manifestaciones clínicas de sangrado como lesiones equimóticas, petequias de aparición brusca, epistaxis, gingivorragia y complicaciones graves como hemorragia intracraneal, debido a destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos dirigidos contra la superficie de las plaquetas. El objetivo de este informe es presentar las características clínicas de los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática en un hospital de tercer nivel de atención, con la finalidad de tener estadísticas para estudios analíticos posteriores.
Métodos: se realizó un estudio descriptivo de 200 pacientes atendidos en el servicio de hematología con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática. Se describen sus manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento médico y quirúrgico empleados.
Resultados: de 200 pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática, 57 % presentó equimosis, 42 % petequias, 23 % gingivorragia, 31.5 % epistaxis, 6.5 % sangrado uterino anormal, 11 % síntomas generales, 7 % hemorragia en otros sitios, 0.5 % prurito, 0.5 % convulsiones, 8 % dos o más signos y síntomas y 73 % estaba asintomático al momento del diagnóstico.
Conclusiones: la sintomatología de la púrpura trombocitopénica idiopática es variada y un elevado porcentaje de pacientes puede cursar desapercibido. Los resultados observados fueron similares a los informados en la literatura.

El tratamiento está encaminado a mantener un conteo plaquetario por arriba de 50 000 plaquetas/µL, con lo que se logra la reversión y se evita la hemorragia. En primera línea se usan los esteroides:[4] 1 a 2 mg/kg de peso corporal/24 horas de prednisona oral hasta lograr un conteo plaquetario normal, para después disminuir la dosis progresivamente.[8] Como fármacos de segunda línea, el consenso internacional propone inmunosupresores (ciclosporina *A*, micofenolato, mofetilo), agentes quimioterapéuticos (ciclofosfamida, azatioprina), alcaloides de la vinca (vincristina, vimblastina), androgénicos (danazol), dapsona, agonistas del receptor de la trombopoyetina (romiplostim, eltrombopag) y anticuerpos monoclonales como el rituximab.[9]

En 1916 se describió la esplenectomía para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática y en 1910, para otros padecimientos hematológicos como la esferocitosis hereditaria.[10] Dado que en el bazo se lleva a cabo la mayor parte de la destrucción plaquetaria, con la esplenectomía se logra la remisión completa de la púrpura trombocitopénica idiopática en dos terceras partes de los pacientes sometidos a este procedimiento,[11] que se recomienda si no hay respuesta al tratamiento médico o si el conteo plaquetario es inferior a 30 000 plaquetas/µL. El objetivo de este trabajo es presentar las características clínicas de los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática en un hospital de tercer nivel de atención.

Métodos

Estudio descriptivo realizado en el Servicio de Hematología del Hospital General Regional 36, Instituto Mexicano del Seguro Social, en Puebla, México. Se realizó una búsqueda de los expedientes de pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática atendidos entre enero de 2010 y diciembre de 2012, manejados en la consulta externa, con resultado de aspirado de médula ósea. Entre las variables de importancia clínica incluidas estuvieron los eventos infecciosos previos, los valores de las tres series de la citometría hemática, los resultados del aspirado de médula ósea y el tratamiento empleado en los pacientes. Realizamos estadística descriptiva para obtener frecuencias simples, porcentajes, medianas y valores extremos.

Resultados

De 200 pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática, 67 (33.5 %) fueron hombres y 133 (66.5 %), mujeres; la edad media fue de 36.89 ± 22.06 (mínima 1, máxima 90). Respecto a los antecedentes patológicos, 61 (30.5 %) manifestaron no tenerlos, 90 (45 %) señalaron dos o más de importancia, nueve (4.5 %) tuvieron alguna enfermedad crónica degenerativa, dos (1 %) alergias, 20 (10 %) cirugías, 11 (5.5 %) trastornos hematológicos, dos (1 %) eventos traumáticos, dos (1 %) trastornos ginecológicos, 23 (11.5 %) síndrome gripal, dos (1 %) infección por citomegalovirus, dos (1 %) infección de vías urinarias, dos (1 %) gastroenteritis infecciosa y uno (0.5 %) tuberculosis; además, 32 (16 %) estuvieron expuestos a mielotóxicos y 50 (25 %) a transfusión previa de hemoderivados. Las manifestaciones y los síntomas generales de los pacientes se describen en el cuadro I.

El conteo plaquetario fue de 53 515 ± 41 084.5271 plaquetas/µL (mínimo 100 000, máximo 146 000), la hemoglobina de 13.9824 ± 2.30057 mg/dL (mínima 6.1, máxima 18.8) y el hematócrito de 42.5422 ± 7.55754 % (mínimo 17.10, máximo 92). Veintiocho pacientes (14 %) presentaron anemia, 42 (21 %) eritrocitosis y 130 (65 %) valores normales de hemoglobina. El conteo leucocitario fue de 7962.94 ± 5433.12/µL

(mínimo 1000, máximo 7300); 11 pacientes (5.5 %) presentaron leucopenia, 24 (12 %) leucocitosis y 165 (82.5 %) valores normales. A todos los pacientes se les realizó aspirado de médula ósea para corroborar el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática.

Treinta y seis pacientes (18 %) fueron tratados con esteroides, 31 (15.5 %) con danazol, siete (3.5 %) con azatioprina y uno (0.5 %) con rituximab. Algunos pacientes recibieron terapia combinada: 42 (21 %) esteroide + danazol, 15 (7.5 %) esteroide + azatioprina, cinco (2.5 %) danazol + inmunoglobulina, 36 (18 %) esteroide + danazol + inmunoglobulina, ocho (4 %) esteroide + danazol + azatioprina y 19 (9.5 %) recibieron una combinación de los cuatro fármacos. Sesenta y uno (30.5 %) requirieron apoyo transfusional durante su estancia intrahospitalaria (cuadro I). Se realizó esplenectomía a 29 pacientes (14.5 %) que no respondieron al tratamiento farmacológico.

Discusión

Desde 1965 se reconoció que el mecanismo por el cual se desarrolla la púrpura trombocitopénica idiopática es mediado por anticuerpos dirigidos contra la superficie de las plaquetas. La púrpura trombocitopénica idiopática se caracteriza por la aparición de hemorragias mucocutáneas de aparición súbita, en ausencia de cualquier otro proceso que produzca disminución de las plaquetas a nivel periférico con presencia de megacariocitos normales o ligeramente incrementados en la médula ósea. El espectro de las manifestaciones clínicas iniciales es muy amplio: algunos pacientes acuden a las salas de urgencias por hemorragias incontrolables que ponen en peligro su vida y otros son asintomáticos.[12]

El tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática ha avanzado en forma impresionante: desde el uso de esteroides como pilar del tratamiento y la esplenectomía con la que se logra la remoción del mayor lugar de destrucción, hasta el empleo de proteínas a base de moléculas que estimulan la producción de plaquetas en la médula ósea, tales como el eltrombopag o romiplostin.

En este estudio se encontró mayor presentación de púrpura trombocitopénica idiopática en las mujeres (65.5 %) y en los adultos (78.5 %), lo que coincide con lo informado en la literatura.[4,6,13] Entre los antecedentes patológicos se encontró que 16 % de los pacientes estuvo expuesto a sustancias mielotóxicas, sin embargo, no se encontraron artículos que consideraran la relación con esa exposición.[4,6,14]

Si bien 4.5 % de los pacientes presentó algún trastorno crónico degenerativo como diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, enfermedad del aparato respiratorio y del aparato músculo-esquelético, no existió relación con la púrpura.[15] Asimismo, 10 % de los pacientes tuvo alguna cirugía antes de que se manifestara la púrpura trombocitopénica idiopática; la apendicectomía fue la cirugía más efectuada en los pacientes (20.89 %), por lo que sugerimos hacer estudios de riesgo para determinar si este procedimiento puede o no favorecer la aparición de la enfermedad. El 10.5 % de los pacientes presentó un cuadro gripal previo a la instauración de la sintomatología, lo cual concuerda con lo informado en la literatura.[13,14]

La concentración media plaquetaria promedio fue de 53 515 plaquetas/µL, pero las fórmulas roja y blanca estuvieron dentro de los parámetros normales en casi todos los pacientes. Esto concuerda con lo informado en la literatura, que menciona que para el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática el conteo plaquetario debe encontrarse por debajo de las 100 000 plaquetas/µL para el diagnóstico de la púrpura trombocitopénica idiopática con normalidad de los eritrocitos y los leucocitos.[2,4] La anemia y la leucopenia en los pacientes probablemente no tienen relación con la púrpura trombocitopénica idiopática y se pueden considerar hallazgos simultáneos. En estos pacientes con conteo bajo en los tres parámetros, el resultado del aspirado de la médula ósea excluyó el diagnóstico de otro tipo de enfermedades, como la anemia aplásica.[6]

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes fueron petequias, equimosis, gingivorragia, epistaxis y sangrado uterino anormal; en todos los artículos revisados se encontraron que estas manifestaciones fueron las más frecuentes.[4,6,13,14] El 11 % de los pacientes presentó síntomas generales y 7 %, otro tipo de síndrome hemorrágico. Sin embargo, 73 % no manifestó síntomas, proporción similar a la registrada en la literatura.[4] A pesar de que muy pocos pacientes presentaron un conteo plaquetario muy bajo con riesgo de sangrado cerebral, en nuestro estudio no se encontró ningún caso con esta complicación, que solo se observa en 1 % de los pacientes afectados.[1]

Cuadro I Tratamiento farmacológico empleado en los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática

	n	%
Esteroide + androgénico	42	21.0
Esteroides	36	18.0
Esteroide + androgénico + inmunoglobulina	36	18.0
Androgénico	31	15.5
Esteroide + androgénico + inmunoglobulina + inmunosupresor	19	9.5
Esteroide + inmunosupresor	15	7.5
Esteroide + androgénico + inmunosupresor	8	4.0
Inmunosupresor	7	3.5
Androgénico + inmunoglobulina	5	2.5
Anticuerpos monoclonales	1	0.5
Total	200	100.0

Poco más de la mitad de los pacientes sintomáticos (54 %) fueron hospitalizados al momento de ser diagnosticados con púrpura trombocitopénica idiopática, por presentar sangrado activo, riesgo incrementado de hemorragia o conteo plaquetario bajo y de ellos, 22.5 % tuvo al menos un reingreso, lo que concuerda con lo informado en la literatura.[11,13]

Por lo anterior, sería interesante realizar un estudio sobre el tiempo de hospitalización y el número de reingresos de los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática y determinar las causas que originaron los reingresos y la reactivación de la púrpura trombocitopénica idiopática.

Encontramos que 18 % de los pacientes recibió tratamiento únicamente con esteroides, con buenos resultados. La recomendación para el tratamiento de primera línea es el uso de esteroides, solos o combinados con inmunoglobulina o un androgénico (danazol).[3,6,13] En la literatura especializada se identificó que el tratamiento farmacológico más empleado y con mejores resultados fue la combinación de esteroides + danazol.

Solamente 9.5 % de los pacientes requirió la combinación de esteroides + androgénico + inmunosupresor + inmunoglobulina, debido a un conteo plaquetario muy bajo al diagnóstico, lo que condiciona riesgo de sangrado masivo o cerebral.[4,9]

En 14.5 % de los pacientes se realizó esplenectomía porque no se logró la remisión con el tratamiento médico. Coincidimos en que la esplenectomía se reserva para los pacientes en quienes es necesario quitar el tejido con mayor destrucción al no alcanzar una cifra plaquetaria igual o superior a 100 000 plaquetas/µL.[3,10] Debido a la condición clínica y riesgo de sangrado que presentaron los pacientes, 30.5 % requirió apoyo transfusional de plaquetas durante su estancia intrahospitalaria. En la revisión de la literatura se encontró que la transfusión de plaquetas tiene una utilidad limitada porque las plaquetas se destruyen rápidamente, sin embargo, la transfusión es un recurso cuando existe alto riesgo de hemorragia.[15]

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Khalafallah A, Rahman Z, Ogden K, Hannan T. Successful treatment with thrombopoietin receptor agonist in avoiding splenectomy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2012;4(1):230-6.
2. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther M. The American Society of Hematology 2011 Evidence-Based Practice Guideline for Immune Thrombocytopenia. Blood. 2011;117(16): 4190-207.
3. Howard A, Pullarkat V. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in the era of thrombopoietin mimetics. Am Soc Hematol. 2011;2011(1): 384-90.
4. McCare K. Immune thrombocytopenia: No longer Idiopathic. Cleve Clinic J Med. 2011;78(6):358-73.
5. Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Williams W. Manual de hematología de Williams. Madrid; España: Marbán. p. 396-414.
6. Martínez-Murillo C, Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática autoinmune. Rev Hematol. 2006;7(1):7-16.
7. Ochoa R, Lozada O, Bastidas G. Púrpura trombocitopénica inmune en la infancia. 20 años de experiencia: 1985-2005. Estado Cojedes-Venezuela. Arch Venez Puer Ped. 2008;71(4):105-11.
8. Flores-López A, Orna-Montero E. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune del adulto. Rev Hematol Mex. 2010;11(2):95-100.
9. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bhochia M, Gugliotta L, Zaccaria A, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115 (14):2755-62.
10. Sánchez-Pérez MA, Romero-Hernández T, Blanco-Benavides R. Incidencia de esplenectomías en un hospital de tercer nivel de atención. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2008;46(4):435-8.
11. Kurter D, Phil MD, Rummel M, Boccia R, Macik G, Pabinger I, et al. Romiplastim or standard of care in patients with immune thrombocytopenic. New Engl J Med. 2010;363(20):1889-99.
12. Hernández-Galano G, Castro-Arenas R, Hernández-Cruz C, Pérez-Valiente D, Carnot-Uría J, Muñío-Perurena J, et al. Resultados terapéuticos de la púrpura trombocitopénica crónica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2006;2(2):34-9.
13. Monteagudo E, Fernández R, Sastre A, Toll T, Llort A, Molina J, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). An Pediatr (Barc). 2011;30(20):30.e1-8.
14. Sequeira-Rojas L. Púrpura trombocitopénica autoinmune (caso clínico y revisión bibliográfica). Rev Med Costa Rica. 2008;65(582)9-13.
15. Sarpatwari A, Bennett D, Logie J, Shukla A, Beach K, Newland A. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. Hematologica. 2010;95(7):1167-75.

Utilidad de un sistema neumático para trasladar concentrados eritrocitarios
Estudio piloto

Noemí Patricia Castillo-Torres,[a] Surid Virgen-Díaz,[b] Daira L. León-Olvera,[c] Ana L. Hernández-Pérez,[d] Moisés C. Calderón-Abbo[e]

Utility of a pneumatic system to transport erythrocyte concentrates: Pilot study

Background: The transport systems of erythrocyte concentrates should be safe and modern. In this paper we analyzed the safety of one pneumatic system to transport erythrocyte concentrates from blood transfusion service to post-surgical therapy service.
Methods: We analyzed 50 erythrocyte concentrates; a sample of 1.5 mL of blood was drawn previously and after delivering the concentrated erythrocyte. The samples were placed in glass tubes to measure temperature, hemoglobin, hematocrit and extracellular potassium concentration. The average and range as univariate analysis and the Mann-Whitney *U* test as a bivariate analysis were done for statistical analysis.
Results: Statistical differences were not observed in the parameters measured. The temperature was not modified by the pneumatic delivery system. The data indicated no significant differences ($p > 0.05$) pre and post delivered samples in temperature, hemoglobin concentration, hematocrit level or extracellular potassium concentration. The estimated travel time for each sample was 22.88 seconds.
Conclusions: The transport of erythrocyte concentrates through pneumatic delivery system did not change temperature conditions according to the current regulation. Indeed, the data did not show evidence that the cellular suspension underwent a spontaneous cellular lysis by sending erythrocyte concentrates through a pneumatic delivery system.

Keywords	Palabras clave
Erythrocyte transfusion	Transfusión de eritrocitos
Hemoglobins	Hemoglobinas
Hematocrit	Hematócrito
Potassium	Potasio

Recibido: 04/12/2012 **Aceptado:** 27/01/2014

Los sistemas neumáticos reducen la carga laboral y el tiempo de respuesta de algunos servicios hospitalarios (especialmente del laboratorio clínico).[1] Existe una variedad importante de material hospitalario que puede ser transportado mediante sistemas neumáticos, entre ellos documentos, reportes, expedientes clínicos, componentes sanguíneos, muestras biológicas y medicamentos. Los sistemas neumáticos pueden conectar a todo el hospital[2] y numerosos servicios, como urgencias, el banco de sangre, el laboratorio y la farmacia, pueden comunicarse entre sí mediante esta vía.

Dependiendo de la configuración del sistema neumático y su velocidad, las muestras sanguíneas transportadas pueden estar bajo agitación vigorosa debida a la aceleración y la desaceleración repentina durante el trayecto. Aunque generalmente los sistemas neumáticos son seguros y la mayoría de las muestras sanguíneas tomadas para análisis no se altera debido a su transportación mediante dichos sistemas,[1] existen algunos informes que sugieren que se produce un desencadenamiento de hemólisis en las muestras y los concentrados eritrocitarios.[3]

Cotidianamente en los hospitales, los componentes sanguíneos deben ser transportados a distancias relativamente cortas desde el servicio de transfusión hasta el área de atención del paciente. Si bien no se requieren sistemas de transporte especiales adicionales a los aprobados y recomendados para mantener la seguridad de los mismos y de las preferencias institucionales, los componentes sanguíneos nunca deben ser transportados en sistemas en los que alcancen temperaturas fuera de los rangos recomendados por las normativas actuales.

De acuerdo con las recomendaciones emitidas por el Consejo Europeo para el Aseguramiento de la Calidad en los Servicios de Transfusión Sanguínea, los componentes sanguíneos deben ser transportados en sistemas validados para mantener la temperatura recomendada del componente sanguíneo. Además, los contenedores deben ser aislados, fácilmente manipulables y fáciles de limpiar.[4]

[a]División de Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento
[b]Servicio de Transfusión, Laboratorio Clínico
[c]Laboratorio Central, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza
[d]Servicio de Quirófano
[e]Dirección General

[a,b,d,e]Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Noemí Patricia Castillo-Torres
Teléfono: (55) 6237 7490
Correo electrónico: patricia.castillot@live.com

Resumen

Introducción: los sistemas de transporte de componentes eritrocitarios deben ser seguros y modernos. En este trabajo se analiza la seguridad de un sistema neumático como medio de transporte de concentrados eritrocitarios del servicio de transfusiones al servicio de la terapia posquirúrgica.
Métodos: se estudiaron las muestras piloto de 50 concentrados eritrocitarios, previa homogeneización del tubo con pinza rotatoria. Se obtuvieron 1.5 mL de la muestra antes de enviar el concentrado eritrocitario por el sistema neumático y 1.5 mL después de su llegada a su destino. Las muestras fueron colocadas en tubos de cristal para su análisis. También se analizaron la concentración de hemoglobina, el nivel de hematócrito y la concentración de potasio extracelular.
Resultados: la información obtenida indicó que no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) al comparar los valores pre o posentrega respecto a la temperatura, la concentración de hemoglobina, el nivel de hematócrito ni la concentración extracelular de potasio. La estimación del tiempo de transporte a través del sistema neumático fue de 22.88 segundos.
Conclusiones: el envío de concentrados eritrocitarios mediante el sistema neumático no produjo cambios en las condiciones óptimas de temperatura indicadas en la normatividad vigente. Tampoco existió evidencia de que la suspensión celular enviada sufriera lisis celular espontánea debido al traslado de los componentes sanguíneos.

En México, la *Norma oficial mexicana NOM-003-SSA2-2012, para el uso de sangre y sus componentes con fines terapéuticos*[5] indica que todos los concentrados eritrocitarios deben mantenerse a la temperatura ideal de conservación de 2 a 6 °C durante su traslado. Tales componentes sanguíneos deben ser colocados en el interior de contenedores termoaislantes, de tal forma que no sufran movimientos violentos, especialmente cuando se trate de unidades celulares en estado líquido.

El propósito de este trabajo es evaluar la seguridad de un sistema neumático para el envío de concentrados eritrocitarios al Servicio de Terapia Posquirúrgica del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Métodos

Se analizaron 50 concentrados eritrocitarios seleccionados aleatoriamente de los componentes recibidos del Banco Central de Sangre, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. La muestra para analizar fue obtenida del piloto de cada concentrado seleccionado, previa homogeneización del tubo piloto con pinza rotatoria. Se obtuvieron 1.5 mL antes del envío del concentrado eritrocitario por el sistema neumático y 1.5 mL después de la llegada del componente al servicio de terapia posquirúrgica. Las muestras fueron colocadas en tubos de cristal para su análisis.

Para enviar los concentrados eritrocitarios se utilizó el sistema neumático AEROCOM AC 2U®, punto a punto de operación bidireccional (Sistemas Neumáticos de Envíos, S. A. de C. V., México), que cuenta con 70 m de longitud y un tiempo de traslado estimado de 22.88 segundos de la estación de envío a la estación de recepción de los componentes sanguíneos. La velocidad para el envío de los concentrados eritrocitarios a través de este sistema neumático fue de 3.06 m/segundo. Los concentrados eritrocitarios fueron colocados en un dispositivo de traslado portahemocomponentes, dentro de una cápsula OD de 160 mm modelo 313210 de policarbonato Makrolon® (AEROCOM), con anillos deslizantes de poliamida expandible, soporte plástico de poliamida y amortiguador de elastómero PUR. La cápsula de envío está cubierta con un dispositivo de portahemocomponentes aislante térmico, reflectivo, con un rango de temperatura de –51 a 82 °C y espesor de 3/8 pulgadas, flexible, sin agrietamiento, nula contracción lineal, nula acumulación de hongos y bacterias, resistencia al fuego clase A/clase 1 y reflectividad de 97 %.

Cuantificaciones

- *Temperatura:* se midió la temperatura superficial de la bolsa de los concentrados eritrocitarios seleccionados antes de ser colocados en la cápsula de envío e inmediatamente a su llegada al Servicio de Terapia Posquirúrgica, con un termómetro PCE-IR 100® (PCE Ibérica S. L., España) de acuerdo con las especificaciones del proveedor.
- *Hemoglobina y hematócrito:* antes y después del envío de los concentrados eritrocitarios, las muestras obtenidas fueron homogeneizadas. Se utilizó el analizador Sysmex 1800® (Roche Diagnostic GmnH), de acuerdo con las especificaciones del proveedor.
- *Potasio:* después de cuantificar la concentración de hemoglobina y hematócrito, la muestra fue colocada en una centrífuga PK110® (Thermo Electron Corporation) a 4000 rpm durante 20 minutos. Al finalizar se separó el plasma del concentrado celular y se cuantificó la concentración de potasio en el analizador COBAS C-6500® (Roche Diagnostic GmbH), de acuerdo con las especificaciones del proveedor.

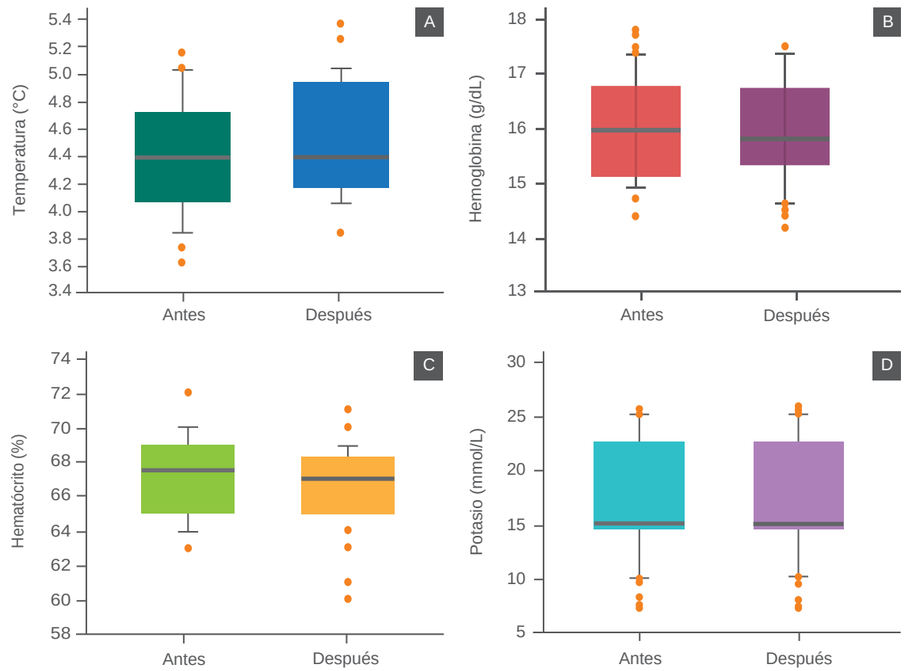


Figura 1 Mediciones en los componentes eritrocitarios antes y después de su envío a través del sistema neumático. Las muestras fueron obtenidas de la muestra piloto A) Temperatura. B) Concentración de hemoglobina. C) Nivel de hematócrito. D) Concentración extracelular de potasio. La concentración fue determinada en la fase plasmática de los componentes sanguíneos utilizados. Los valores representados son la mediana ± 25 %. (n = 50). La significación estadística fue considerada con $p < 0.05$ (U de Mann-Whitney)

Análisis estadístico

Los resultados de las cuantificaciones antes y después del envío de los componentes se analizaron con la prueba de suma de rangos de Mann-Whitney para datos de distribución anormal. Los datos fueron analizados con el programa estadístico Sigma Stat versión 5 y los gráficos fueron diseñados con el programa de cómputo SigmaPlot versión 11.

Resultados

La temperatura no se modificó por el envío mediante el sistema neumático. La sangre total líquida y los concentrados eritrocitarios deben ser transportados de un servicio a otro en medios de transporte que aseguren mantener la temperatura entre 1 y 10 °C.[4,5] En la figura 1A se representan las determinaciones de las temperaturas de los concentrados eritrocitarios, antes y después de su envío mediante el sistema neumático. El análisis estadístico de los datos mostró que no hubo cambios estadísticamente significativos ($p > 0.05$).

La hemoglobina y el hematócrito no se modificaron. Durante el periodo de almacenamiento de los concentrados eritrocitarios ocurre depleción metabólica gradual de la células, lo que ocasiona desfosforilación de la espectrina y pérdida de la capacidad deformante de la membrana plasmática, lo que aumenta la posibilidad de lisis celular, especialmente cuando las células son expuestas a estímulos mecánicos, como ocurre en el traslado de los componentes sanguíneos.

La disminución de la concentración de la hemoglobina es un indicador indirecto de la lisis espontánea en los concentrados eritrocitarios. En las figuras 1B y 1C están representados los resultados obtenidos de las cuantificaciones de la concentración de hemoglobina y el hematócrito antes y después de su envío a través del sistema neumático. Los resultados muestran que no existieron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en ambos parámetros.

Cuando los eritrocitos son almacenados a temperaturas frías, el potasio intracelular disminuye y aumenta el sobrenadante. En los concentrados eritrocitarios, el potasio extracelular se incrementa de 5.1 a 78.5 mmol/L, dependiendo de la edad del propio con-

centrado. La lisis de los eritrocitos puede incrementar el potasio en el sobrenadante de manera importante, aspecto relevante en los pacientes cuya concentración plasmática de potasio está elevada importantemente. En la figura 1D se muestra que la concentración de potasio en la fase plasmática de los concentrados eritrocitarios no sufrió modificaciones durante el envío a través del sistema neumático ($p > 0.05$).

Discusión

Los concentrados eritrocitarios deben ser transportados en sistemas que cumplan básicamente los siguientes propósitos:

- Conservar la temperatura recomendada de 2 a 6 °C.
- Evitar la destrucción celular dentro de los contenedores de transporte.

Como se mostró en los resultados de la figura 1A, los concentrados eritrocitarios enviados a través del sistema neumático conservan la temperatura óptima y no se observaron variaciones mayores a 1°C. De tal forma, el sistema neumático fue confiable para mantener la temperatura de los concentrados eritrocitarios dentro del rango recomendado por la NOM-003-SSA2-2012[5] y el Consejo Europeo para el Aseguramiento de la Calidad en la Transfusión Sanguínea.[4]

Por otro lado, la transfusión de componentes sanguíneos con las características óptimas es indispensable para lograr el máximo beneficio terapéutico de los componentes sanguíneos. Indirectamente se puede determinar si existe lisis espontánea de los eritrocitos mediante la determinación de la concentración de la hemoglobina, el nivel de hematócrito y la concentración extracelular de potasio. Existen reportes que indican la aparición de hemólisis en las muestras sanguíneas enviadas a través de sistemas neumáticos.[3,6-8] Sin embargo, la hemólisis depende de las propias características del sistema neumático. La posibilidad de que la suspensión eritrocitaria sufra daño al momento del traslado fue explorada con la medición de los parámetros mencionados.

Conclusiones

Los resultados en este trabajo confirmaron que la temperatura de los componentes sanguíneos trasladados a través del sistema neumático se mantuvo en el rango recomendado por la normatividad vigente y que no hubo evidencia de hemólisis espontánea en la suspensión eritrocitaria secundaria al traslado de los concentrados eritrocitarios mediante el sistema neumático, lo cual asegura que los componentes sanguíneos trasladados por este sistema mantienen su calidad y seguridad.

Agradecimientos

Nuestra gratitud a Ma. del Carmen Aguilar Mata (coordinadora de Calidad, Innovación y Enseñanza), Yamileth Ortega López (consultora intrahospitalaria) y Ricardo Romero Ramírez (ingeniero de Proyectos Especiales de Motion Corp, S. A. de C. V.), por todo el apoyo otorgado.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Fernandes CM, Worster A, Eva K, Hill S, McCallum C. Pneumatic tube delivery system for blood samples reduces turnaround times without affecting sample quality. J Emerg Nurs. 2006;32(2):139-43.
2. Lancé MD, Marcus MA, van Oerle R, Theunissen HM, Henskens YM. Platelet concentrate transport in pneumatic tube systems. Does it work? Vox Sang. 2012;103(1):79-82.
3. Sodi R, Darn SM, Stott A. Pneumatic tube system induced haemolysis: Assessing sample type susceptibility to haemolysis. Ann Clin Biochem. 2004; 41(Pt 3):237-40.
4. Council of Europe Publishing. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Seventeenth edition. Strasbourg Cedex, France: Council of Europe Publishing; 2013.
5. Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-2012, para el uso de sangre y sus componentes con fines terapéuticos. Diario Oficial de la Federación del 26/10/2012. Disponible en http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5275587&fecha=26/10/2012
6. Stair TO, Howell JM, Fitzgerald DJ, Bailey SC, Bastasch MD. Hemolysis of blood specimens transported from ED to laboratory by pneumatic tube. Am J Emerg Med. 1995;13(4):484-8.
7. Ellis G. An episode of increased hemolysis due to a defective pneumatic air tube delivery system. Clin Biochem. 2009;42(12):1265-9.
8. Streichert T, Otto B, Schnabel C, Nordholt G, Haddad M, Maric M, Petersmann A, et al. Determination of hemolysis thresholds by the use of data loggers in pneumatic tube systems. Clin Chem. 2011;57(10): 1390-7.

Nilotinib en pacientes con leucemia mieloide crónica con falla a imatinib

Enrique Báez-de la Fuente,[a] Baltazar Arellano-Severiano[a]

Nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia without response to imatinib

Background: Resistance and intolerance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia requires alternative therapies. Nilotinib provides a choice as a second-line treatment. The objective of this report was to show the results of a group of patients with chronic myeloid leukemia who received nilotinib as a second-line treatment.
Methods: The medical records of 16 patients of both sexes, of any age, diagnosed with chronic myeloid leukemia, who received nilotinib as a second-line treatment, were reviewed. All of them had received imatinib prior as first-line treatment; the causes to switch to nilotinib were intolerance, resistance and clinical progression of leukemia.
Results: The sample was of 16 patients, who achieved at least a hematologic response; 10 were males (62.5%). The age range was 24 to 75 years. Two patients received nilotinib due to intolerance to imatinib; seven due to resistance to imatinib and seven due to lack of response. There was response in the two patients who received nilotinib due to intolerance. One patient died five months after starting nilotinib due to progression of leukemia; four patients achieved major molecular response, two patients had reduced expression of BCR-ABL gene. Six patients continued with high expression of BCR-ABL gene; two of them carrying M244V mutation, and one with a complex karyotype with numerical and structural alterations.
Conclusions: Nilotinib is an option for patients with intolerance or resistance to imatinib.

Keywords	Palabras clave
Chronic myelogenous leukemia,	Leucemia mielógena crónica
BCR-ABL positive	BCR-ABL positiva
Antineoplastic agents	Antineoplásicos
Neoplasm drug resistance	Resistencia a antineoplásicos

Recibido: 05/11/2012 **Aceptado:** 27/01/2014

La leucemia mieloide crónica es un trastorno hematológico clonal que representa 15 % de las leucemias del adulto y afecta a una o dos personas de cada 100 000 habitantes. Se describen tres fases de la enfermedad: crónica, acelerada y blástica.[1]

El uso de imatinib marcó el inicio de la era de los tratamientos antineoplásicos dirigidos contra blancos genéticos específicos, y constituye la primera opción en los pacientes con leucemia mieloide en fase crónica.[2-7] La resistencia a este fármaco puede resultar de mecanismos dependientes del gen BCR-ABL, tales como la sobreexpresión y la adquisición de mutaciones de punto en sitios críticos del dominio cinasa de ABL, o de mecanismos independientes como la evolución clonal citogenética, la activación de alguna tirosina cinasa alternativa, la sobreexpresión del gen de resistencia a drogas y la presencia de células con el cromosoma Filadelfia quiescentes insensibles a imatinib.[8-10]

Las mutaciones de punto dentro del dominio cinasa del ABL es uno de los mecanismos más frecuentes de reactivación de la actividad cinasa. Se ha postulado que las tirosinas cinasas pueden modificar la unión del imatinib por alteraciones en los sitios críticos de contacto entre este y la proteína, o inducir un cambio conformacional en el cual imatinib es inestable en su unión.[11-14]

Nilotinib es un análogo de imatinib que se administra por vía oral, el cual fue aprobado para el tratamiento de los pacientes en fase crónica o avanzada en leucemia mieloide crónica resistente o intolerante al tratamiento previo con imatinib.[15] Posee de 20 a 50 veces mayor actividad *in vitro* contra BCR-ABL en comparación con imatinib y es eficaz contra la mayoría de las mutaciones de BCR-ABL.[16,17]

El objetivo de esta investigación fue describir los resultados en pacientes con leucemia mieloide crónica que recibieron tratamiento de segunda línea con nilotinib.

Métodos

Un grupo de 16 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica recibió tratamiento con nilotinib (10 del sexo masculino y seis del femenino); el rango de edad osciló entre los 24 y 75 años (cuadro I). Todos los pacientes habían recibido previamente 400 mg/día de imatinib; en siete de ellos se aumentó la dosis de imatinib a 600 mg/día y en uno a 800 mg/día. En seis pacientes se agregó hidroxicarbamida y en cuatro, interferón pegilado.

[a]Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México

Comunicación con: Enrique Báez-de la Fuente
Teléfono: (81) 1522 2677
Correo electrónico: ebaez@axtel.net

Resumen

Introducción: la resistencia e intolerancia al imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica requiere el uso de otros fármacos, como el nilotinib. El objetivo de este informe es presentar los resultados obtenidos en un grupo de pacientes con leucemia mieloide crónica que recibió tratamiento de segunda línea con nilotinib.
Métodos: se incluyeron 16 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica que recibieron tratamiento de segunda línea con nilotinib, después de que no respondieron adecuadamente al imatinib. El cambio de fármaco se debió a intolerancia, resistencia o progresión de la leucemia.
Resultados: los 16 pacientes consiguieron al menos respuesta hematológica. Hubo respuesta molecular mayor en dos pacientes en los que el cambio se debió a intolerancia a imatinib. Un paciente falleció a los cinco meses de haber iniciado nilotinib, debido a progresión de la leucemia y hemorragia cerebral. En cinco, el cambio se debió a resistencia a imatinib y progresión de la leucemia; en ellos se logró respuesta molecular mayor. Dos pacientes presentaron reducción de la expresión del gen BCR-ABL. En seis pacientes persistió la elevada expresión del gen BCR-ABL. De estos últimos, dos portaban mutación M244V y uno, cariotipo muy complejo con alteraciones numéricas y estructurales.
Conclusiones: nilotinib es una opción viable para tratar a los pacientes con intolerancia o resistencia a imatinib.

El cambio de tratamiento se debió a intolerancia a imatinib en dos casos y a resistencia y progresión de la leucemia, en 14. De estos últimos, cuatro sufrieron fase blástica y tres, fase acelerada del padecimiento (cuadro I). La intolerancia en los dos pacientes se debió al desarrollo de dermatitis liquenoide severa en placas. El paciente con mayor seguimiento tenía tres años con el nilotinib al momento de este informe y el que tenía menor seguimiento, un año.

Cuadro I Características demográficas y motivo de cambio de tratamiento en 16 pacientes con leucemia mieloide crónica que no respondieron a imanitib

Paciente	Sexo	Edad	Motivo del cambio
1	F	64	Intolerancia
2	F	62	Intolerancia
3	F	56	Pérdida respuesta
4	M	38	Pérdida respuesta
5	F	39	Pérdida respuesta
6	M	49	Pérdida respuesta
7	F	50	Pérdida respuesta
8	M	39	Pérdida respuesta
9	M	39	Pérdida respuesta
10	M	35	Fase acelerada
11	F	45	Fase acelerada
12	M	75	Fase acelerada
13	M	48	Fase blástica
14	M	25	Fase blástica
15	M	51	Fase blástica
16	M	24	Fase blástica

F = femenino, M = masculino

Resultados

Los 16 pacientes consiguieron al menos respuesta hematológica (cuadro II). Los dos pacientes con intolerancia a imanitib obtuvieron remisión molecular mayor del padecimiento y las lesiones dérmicas desaparecieron.

Un paciente falleció a los cinco meses de haber iniciado el tratamiento con nilotinib, debido a progresión de la leucemia y hemorragia cerebral. Cinco pacientes que recibieron el tratamiento de segunda línea debido a resistencia y pérdida de respuesta a imatinib lograron respuesta molecular mayor (cuadro II). Dos pacientes presentaron reducción significativa de la expresión del gen BCR-ABL muy próxima a los valores de respuesta citogenética mayor. En seis pacientes persistió la elevada expresión de los transcritos del gen BCR-ABL:

- Un paciente portaba una mutación consistente en deleción y duplicación de exones del gen ABL, por lo que se adicionó interferón pegilado.
- Dos pacientes desarrollaron la mutación M244V.
- Un paciente mostró un cariotipo muy complejo con varias líneas celulares y alteraciones cromosómicas estructurales y adicionales de mal pronóstico. El estudio de mutaciones del gen BCR/ABL fue negativo.

Discusión

La resistencia a imatinib se ha convertido en un problema clínico significativo. Por fortuna, en la actualidad se dispone de inhibidores de la tirosina cinasa de segunda línea, con los cuales se obtienen respuestas de calidad aun en la fase tardía del padecimiento. Nilotinib fue aprobado en 2007, con base en los resultados derivados de un estudio abierto fase II realizado en pacien-

Cuadro II Logro de respuesta hematológica y estudio molecular por paciente

Paciente	Respuesta Hematológica	Estudio molecular (%)
1	Sí	0.0020
2	Sí	0.0044
3	Sí	0.0044
4	Sí	20.64
5	Sí	23.94*
6	Sí	24.47†
7	Sí	0.0074
8	Sí	0.0015
9	Sí	3.73
10	Sí	43.83††
11	Sí	No detectable
12	Sí	1.08
13	Sí	Defunción
14	Sí	1.29
15	Sí	0.021
16	Sí	56.13†

*Mutación del gen ABL, †M244V, ††Cariotipo complejo

tes en fase crónica, avanzada o con enfermedad que no había respondido al imatinib.[18,19]

Nilotinib ha sido bien tolerado en los ensayos clínicos. De un grupo de pacientes en fase crónica, en 28 % se identificó trombocitopenia grado 3 o 4, en 30 % neutropenia grado 3 o 4, y en menos de 15 % se observaron elevaciones de grado 3 o 4 en los parámetros bioquímicos relacionados con las funciones hepáticas.[20] La eficacia sustancial se observó en pacientes con leucemia mieloide crónica resistente a imatinib.[21]

Con el monitoreo molecular de la enfermedad se puede identificar oportunamente a los pacientes que requieren un cambio de tratamiento. El pronóstico es mejor en quienes aún mantienen una respuesta hematológica al momento de efectuar el cambio de tratamiento a nilotinib. El estudio de mutaciones es imperativo en los pacientes que persisten con elevada expresión de los transcritos del gen BCR-ABL a pesar del cambio de tratamiento.

Conclusiones

A una década de introducción del imatinib es claro que existen subgrupos de pacientes con leucemia mieloide crónica que no logran una respuesta óptima o la pierden en el trascurso del tiempo. Estos grupos comparten situaciones de riesgo y requieren tratamientos más eficaces.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Kantarjian HM, Talpaz M. Definition of the accelerated phase of chronic myelogenous leukemia. J Clin Oncol. 1998;6(1):180-2.
2. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood. 2000;96(10):3343-56.
3. Jahagirdar BN, Miller JS, Shet A, Verfaillie CM. Novel therapies for chronic myelogenous leukemia. Exp Hematol. 2001;29(5):543-56.
4. Enright H, McGlave PB. Biology and treatment of chronic myelogenous leukemia. Oncology (Williston Park). 1997;11(9):1295-300.
5. Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A. GLIVEC (STI571, imatinib) a rationally developed, targeted anticancer drug. Nat Rev Drug Discov. 2002;1(7):493-502.
6. Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, Miller WT, Clarkson B, Kuriyan J. Structural mechanism for the STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. Science. 2000;289(5486):1938-42.
7. O´Brien SG, Guihot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytararbine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003;348(11):994-1004.
8. Hui C, Hughes TP. Strategies for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. Clin Adv Hematol Oncol. 2003;1(9):538-45, 559.
9. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR/ABL gene mutation or amplification. Science. 2001;293(5531): 876-80.
10. Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, La Rosée P, Müller MC, Lahaye T, Hanfstein B, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. Leukemia. 2002;16(11):2190-6.
11. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Grigg A, Arthur C, Taylor K, et al. High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. Blood. 2002;99(9):3472-5.
12. Roche-Lestienne C, Soenen-Cornu V, Gradel-Duflos N, Lai JL, Philippe N, Facon T, et al. Several types of mutations of the Abl gene can be found in chronic myeloid leukemia patients resistant to STI571, and they can pre-exist to the onset of treatment. Blood. 2002;100(3):1014-8.
13. Roumiantsev S, Shah NP, Gorre ME, Nicoll J, Brasher BB, Sawyers CL, et al. Clinical resistance to the kinase inhibitor STI-571 in chronic myeloid leukemia by mutation of Tyr-253 in the Abl kinase domain P-loop. Proc Natl Acad Sci USA, 2002;99(16):10700-5.
14. Shah NP, Nicoll JM, Nagar B, Gorre ME, Paquette RL, Kuriyan J, et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. Cancer Cell. 2002;2(2):117-25.
15. Novartis Pharmaceuticals Corporation. (2007). Tasigna® (nilotinib) [Prescribing information]. East Hanover, NJ: Author.
16. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J, et al. In vitro activity of BCR-ABL inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. Cancer Res. 2005;65(11):4500-5.
17. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brüggen J, Cowan-Jacob SW, Ray A, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. Cancer Cell. 2005;7(2),129-41.
18. Kantarjian HM, Hochhaus A, Cortes, J, Martinelli G, Bhalla KN, Giles FJ, et al. Nilotinib is highly active and safe in chronic phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) patients with imatinib-resistance or intolerance. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2007;110:735.
19. le Coutre P, Giles FJ, Apperley J, Ottmann OG, Gattermann N, O'Brien SG, et al. Nilotinib is safe and effective in accelerated phase chronic myelogenous leukemia (CML-AP) patients with imatinib resistance or intolerance. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2007;110:471.
20. Kantarjian HM, Giles FJ, Hochhaus A, Bhalla KN, Ossenkoppele GJ, Gattermann N, et al. Nilotinib in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP): Updated phase II results. J Clin Oncol. 2008;26:abstract 7010. Disponible en http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?
21. Hughes T, Saglio G, Martinelli G, Kim DW, Soverini S, Mueller M, et al. Responses and disease progression in CML-CP patients treated with nilotinib after imatinib failure appear to be affected by the BCR-ABL mutation status and types. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2007;110:320.

Limitaciones orgánicas y funcionales por el fenómeno de *milking*

Informe de un caso clínico

Juan Carlos Gómez-Henry,[a] Francisco Antonio Rodríguez-Pérez[a]

Organic and functional limitations due to milking phenomenon: A clinical case report

Background: The incidence of milking phenomenon is between 0.6 and 4 % in angiographic series; however, autopsy studies raise the incidence of myocardial bridges up to 85 %. This malformation goes unnoticed in most cases but can have a big impact on personal and professional level. The objective was to present an example of milking phenomenon with disability and professional consequences.
Clinical case: Male, 44 years old, bricklayer and farmhand laborer. He referred tonsillectomy and osteoarthritis and being a smoker of 10 cigarettes per day, drinking 2-3 cups of coffee daily and 2-3 glasses of wine at the weekends. The primary care physician referred him to cardiologist with suspicion of arrhythmia. The cardiology service report mentioned electrocardiogram at sinusal rhythm, 90 beats per minute and incomplete right bundle-branch block. At ergonomics test, in the first stage of Bruce protocol, the patient's development of hypertensive crisis suggested a milking phenomenon. Finally, the diagnosis was established by angiographic studies with left common branch, circumflex coronary artery, right coronary artery and anterior descendent artery, without evidence of pathology but it was seen systolic compression on the medial segment. The case was concluded by the disability assessment team, recognizing a total permanent disability with limitations for activities requiring moderate physical efforts.
Conclusions: The milking phenomenon diagnosis that could be related with ischemic heart disease is by angiography. Finally, the patient ended with total permanent disability.

Keywords	Palabras clave
Myocardial bridge	Puente miocárdico
Disability insurance	Seguro por discapacidad

Recibido: 02/07/2013 **Aceptado:** 27/01/2014

Las arterias coronarias principales tienen un trayecto epicárdico. En ciertos pacientes, algunos segmentos de estas arterias se introducen en el espesor del miocardio y la longitud de su trayectoria intramiocárdica es variable. A este fenómeno se le denomina puente miocárdico. Al parecer, se trata de una anomalía congénita debida a falla en la exteriorización de la primitiva red arterial intratrabecular. En cada sístole se estrecha la luz vascular, lo que puede provocar el colapso de la arteria afectada (fenómeno de ordeñamiento o *milking*).[1]

La incidencia del fenómeno de *milking*, según series angiográficas, oscila entre 0.6 y 4 %, sin embargo, en estudios de autopsias se ha identificado una incidencia entre 55 y 85 % de puentes miocárdicos, signo patognomónico de este proceso.[2] De este dato se deduce que no todos los puentes miocárdicos producen fenómeno de *milking* angiográficamente significativo.

La arteria descendente anterior en su tercio proximal o medio es la más afectada y el grado de estenosis sistólica también es variable (en un rango de 40 a 90 %, con una media de 70 %).[1] Se ha establecido la relación del *milking* con la existencia de hipertrofia ventricular izquierda.[2] Esta malformación pasa inadvertida en la mayoría de las ocasiones, pero puede repercutir en forma importante en los ámbitos personal y laboral de los pacientes, como en el que a continuación se describe.

Caso clínico

Hombre de 44 años de edad que laboralmente se ocupaba como peón albañil (Código Nacional de Ocupaciones CNO11:7121) y peón agrícola (CNO11:951). Acudió a consulta en el primer nivel de atención. Como antecedentes indicó amigdalectomía y artrosis. Reconoció fumar aproximadamente 10 cigarrillos al día, beber dos a tres tazas de café al día y beber dos o tres vasos de vino los fines de semana. En la anamnesis, el paciente refirió latidos muy rápidos con dolor torácico y sensación de opresión y ahogo en la garganta, con dolor irradiado al miembro superior izquierdo y aumento de la tensión arterial durante las crisis, que en ocasiones se acompañaba de síntomas vagales.

Al principio, según relató el paciente, las crisis fueron espontáneas y no se relacionaron con situaciones estresantes. Posteriormente experimentó sintomatología indicativa de *angor* pectoris al realizar esfuerzos moderados y después de situaciones de estrés, incluso por esta causa en una ocasión requirió atención en un servicio de urgencias.

[a]Unidad Médica del Equipo de Valoración de Incapacidades, Instituto Nacional de la Seguridad Social, Huelva, España

Comunicación con: Juan Carlos Gomez-Henry
Fax: (959) 250 564
Correo electrónico: juancag@ono.com

Resumen

Introducción: según series angiográficas, la incidencia del fenómeno de *milking* oscila entre 0.6 y 4 %, sin embargo, en estudios de autopsias hasta en 85 % se ha identificado puente miocárdico, patognómónico de este trastorno. La malformación del fenómeno de *milking* no es identificada en la mayoría de las ocasiones, pero puede tener grandes repercusiones. El propósito es ejemplificar un caso de fenómeno de *milking* con consecuencias de incapacidad permanente y consecuencias laborales.
Caso clínico: hombre de 44 años de edad que laboralmente se ocupaba como peón albañil y peón agrícola. Como antecedentes refirió amigdalectomía y artrosis, tabaquismo de 10 cigarrillos diarios, dos o tres tazas de café diarias y dos o tres copas de vino en fin de semana. Mediante electrocardiograma se identificó ritmo sinusal y bloqueo incompleto de la rama derecha del fascículo atrioventricular. Su frecuencia cardiaca fue de 90 latidos por minuto. Para la prueba de esfuerzo se utilizó el protocolo de Bruce, que se detuvo en el primer estadio debido a crisis hipertensiva y fibrilación auricular paroxística. El cateterismo mostró tronco común izquierdo, arteria coronaria cincunfleja y arteria coronaria derecha sin lesiones, arteria descendente anterior sin lesiones con trayecto intramiocárdico y compresión sistólica en segmento medio, con lo cual se integró el diagnóstico de *milking* coronario. El paciente requirió incapacidad permanente total con limitación para actividades que necesitaran esfuerzo moderado.
Conclusiones: el diagnóstico del fenómeno de *milking* es angiográfico. Este trastorno puede estar relacionado con cardiopatía isquémica aguda. Este caso terminó con incapacidad permanente laboral.

A la exploración física se observó paciente en buen estado general, con peso corporal de 85 kg, talla de 169 cm e índice de masa corporal de 29.8 (con sobrepeso según los criterios de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad), buen murmullo vesicular sin estertores ni sibilancias. Se escuchó corazón rítmico, sin soplos. La tensión arterial fue de 190/90 mm Hg y la frecuencia cardiaca de 92 latidos por minuto; no se identificó edema en los miembros inferiores. La marcha era normal, con movilidad conservada de raquis y extremidades. Por sospecha de arritmia, el paciente fue remitido al servicio de cardiología, donde se registraron los diagnósticos de hipertensión arterial, fibrilación auricular paroxística y dislipemia. En el electrocardiograma se identificó ritmo sinusal, 90 latidos por minuto y bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de His. Para la prueba de esfuerzo se utilizó el protocolo de Bruce, que se detuvo en el primer estadio debido a crisis hipertensiva y fibrilación auricular paroxística. El tratamiento farmacológico establecido fue bisoprolol, amlodipino, aspirina, olmesartán y simvastatina.

En el electrocardiograma de seguimiento se observó ritmo sinusal, con frecuencia cardiaca de 90 latidos por minuto, sin signos electrocardiográficos de repolarización. El ecocardiograma mostró fracción de eyección ventricular izquierda de 49 %, hipertensión arterial limítrofe sistólica aislada, con patrón no-dipper. La ergometría se calificó como clínicamente positiva precoz y eléctricamente no concluyente; se identificó angina de pecho a partir del minuto 3, progresivo y que no llegó a ser limitante ya que la prueba se suspendió en el minuto 4 debido a disnea y respuesta hipertensiva. Se observó 56 % de la frecuencia cardiaca máxima a 6 y 10 MET, por lo que el paciente requirió nitrito sublingual.

El cateterismo mostró tronco común izquierdo, arteria coronaria cincunfleja y arteria coronaria derecha sin lesiones, arteria descendente anterior sin lesiones con trayecto intramiocárdico y compresión sistólica en segmento medio, con lo cual se integró el diagnóstico de *milking* coronario.

Las limitaciones orgánicas o funcionales y valoración del grado funcional se establecieron con los criterios de la *Guía de valoración de la incapacidad laboral para médicos de atención primaria*.[3] Según los resultados de la ergometría y del ecocardiograma, el paciente fue clasificado en el grupo II, con riesgo medio basado en la actividad laboral (metabolismo moderado, 4 a 6 MET). Su prueba de esfuerzo fue clínica y eléctricamente positiva a partir del minuto 5, su capacidad física osciló entre 5 y 6.9 MET (grupo funcional II) y su fracción de eyección ventricular izquierda fue de 36 a 49 %.

Según los requerimientos funcionales (prueba de Astrand), el paciente se clasificó en el grupo moderado, con un margen de seguridad para desarrollar trabajo habitual de bajo riesgo, de 4 a 8 MET.

El paciente tuvo prórroga de incapacidad temporal y un año después se concluyó que requería incapacidad permanente total con limitación para actividades de esfuerzos moderados, revisable en dos años.

Aproximación al *milking* y la cardiopatía isquémica

Los puentes miocárdicos se consideran una variante anatómica de la normalidad.[1,4] El fenómeno de *milking* suele tratarse de un hallazgo angiográfico sin implicaciones patológicas, ya que la perfusión miocárdica se produce en diástole y resulta poco afectada.

Existen informes de casos con gravedad variable, desde angina estable de esfuerzo hasta infarto agudo del miocardio y muerte súbita.[2] Con frecuencia es

complicado establecer la relación causa-efecto entre el puente miocárdico y la cardiopatía isquémica, ya que ambos suelen estar implicados, además de otros fenómenos como la trombosis local o el vasoespasmo.

Además de la compresión sistólica y las altas presiones que se detectan en el fenómeno de *milking*, también se reduce el diámetro diastólico del vaso y se incrementa la velocidad de los flujos sanguíneo y retrógrado, lo cual explica cómo el puente miocárdico puede producir isquemia, especialmente en determinadas situaciones de compromiso diastólico, como la taquicardia o la miocardiopatía hipertrófica.

El fenómeno de *milking* se diagnostica por su imagen característica en la coronariografía. Se trata de un segmento que se colapsa en sístole y recupera el calibre en diástole. Esta diferencia de calibre suele descartar una placa ateromatosa, que causa estenosis fija o espasmo coronario y confirma el diagnóstico de puente miocárdico. El fenómeno de *milking* se puede acentuar con la perfusión intracoronaria de nitroglicerina o con la administración de inótropos positivos como la dobutamina, con lo que se confirma el diagnóstico. Para comprobar el grado de estenosis se utilizan pruebas complementarias indirectas, como el SPECT y la gammagrafía con talio-dipiridamol, para verificar si existe isquemia severa en la cara anterior.[4]

El tratamiento consiste en betabloqueadores, ya que sus efectos inótropo y cronótropo negativo producen alargamiento de la diástole y disminución de la compresión arterial; el fármaco con el que más experiencia se tiene es el propanolol. Se debe tener en cuenta la posibilidad de asociación con vasoespasmo y valorar el tratamiento con antagonistas del calcio y añadir siempre 80 a 100 mg/día de ácido acetilsalicílico.[3]

El tratamiento quirúrgico consiste en la liberación de la arteria mediante derivación o exteriorización del vaso sobre el músculo. Hasta no hace mucho se utilizaron endoprótesis vasculares, pero tienen alta tasa de reestenosis y de roturas.

La mayoría de los estudios de seguimiento demuestra un pronóstico a largo plazo bueno. El grado de estenosis sistólica es determinante en el pronóstico; a partir de 75 % se puede esperar que el fenómeno de *milking* pueda ser sintomático. Para algunos autores, el pronóstico es independiente del grado de estenosis y bueno en la mayoría de los casos.[3]

Conclusiones

El fenómeno de *milking* puede estar relacionado con cardiopatía isquémica aguda e, incluso, participar en la fisiopatología de algunos casos de infarto agudo del miocardio. En el paciente descrito se mostró la evolución clínica hasta la identificación angiográfica del fenómeno de *milking*.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Salazcar-González JJ, Diarte de Miguel JA, Sánchez-Rubio J, Aliacar-Muñoz M, Castillo-Lueña JE, Francia C. “Milking” sintomático en descendente anterior. Caso clínico. Rev Soc Aragonesa Cardiol. 2001;6(3). Texto libre en http://www.cardioaragon.com/doc.php?op=revista3&id=78&id2=3
2. Lozano I, Baz JA, López-Palop R, Pinar E, Picó F, Valdés M, et al. Pronóstico a largo plazo de los pacientes con trayecto intramiocárdico de la arteria descendente anterior con compresión sistólica. Rev Esp Cardiol. 2002;55(4):359-64.
3. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, Instituto Nacional de la Seguridad Social. Guía de valoración de la incapacidad laboral para médicos de atención primaria. Madrid, España: Escuela Nacional de Medicina del Trabajo; 2009. Texto libre en http://www.aeemt.com/contenidos_socios/Recursos/Documentos_interes/GUIA_DE_VALORACION_DE_INCAPACIDAD_LABORAL_PARA_AP.pdf
4. De Agustín JA, Marcos-Alberca P, Fernández-Golfín C, Bordesa S, Feltes G, Almería C. Puente miocárdico evaluado mediante tomografía computarizada multidetectores: posible causa del dolor torácico en pacientes más jóvenes con baja prevalencia de dislipemia. Rev Esp Cardiol. 2012;65:885-90. Texto libre en http://www.revespcardiol.org/es/puente-miocardico-evaluado-mediante-tomografia/articulo/90154887/

Quiste dentígero en un niño con leucemia linfoblástica aguda tipo 1

Monica C. Acosta-Rangel,[a] Héctor Barrera-Vera,[b] Sergio Franco-Ornelas,[c] Beatriz Aldape-Barrios,[d] Fernando Castro-García[a]

Dentigerous cyst in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia type 1

Objective: To report medical and surgical treatment in a patient with acute lymphoblastic leukemia type 1 who developed a dangerous cyst.
Clinical case: A male of 8 years with acute lymphoblastic leukemia type 1, whose treatment was in induction. In one month, the patient presented a facial asymmetry due to mandibular growth and acute pain, hyperthermia and malaise. In the examination, we identified lip parestesia, a second temporal molar treated with chromium steel and expansion involving the cortical of the lateral permanent incisive until the first permanent molar was identified. Since we suspected of bone metastasis, we performed an orthopantomography. We established the diagnosis of dentigerous cyst. Enucleation, curettage, and extraction of decay teeth were done in order to avoid and prevent infectious sources.
Conclusions: The most frequent clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia are anemia, leukopenia, and thrombocytopenia. This leukemia may be manifested also as infiltration of the jaw bone. In this case, the results showed no presence of bone metastasis. As a first step before to begin treatment, the physician ought to make sure that the patient is free of infectious processes anywhere that may influence the clinical development of leukemia. Due to the surgical intervention and to a successful bone marrow transplant, the patient is on remission.

Keywords	Palabras clave
Dentigerous cyst	Quiste dentígero
Precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma	Leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras
Child	Niño

Recibido: 25/09/2012 **Aceptado:** 27/01/2014

La leucemia linfoblástica aguda constituye 25 % de los tumores y 75 % de las leucemias en los niños. Se ha identificado que el pico de incidencia máxima es entre los dos y cinco años de edad. En cuanto al sexo, la leucemia linfoblástica aguda predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la pubertad.[1]

Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. En la leucemia linfoblástica aguda, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfoide. Los precursores linfoides presentan alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos, características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna.[1]

Los quistes dentígeros son cavidades revestidas por epitelio en su cara interior y por tejido conectivo en el exterior, de contenido líquido o semilíquido.[2] Algunos investigadores opinan que se originan después de que la corona dentaria ha terminado su desarrollo y el diente no ha erupcionado.[3]

Existen diversas teorías que tratan de explicar el origen de los quistes dentígeros, que se mantienen vigentes si bien no fueron propuestas recientemente.[4,5] La teoría más conocida es la de Louis Charles Malassez, formulada entre 1885 y 1887, que plantea que el quiste dentígero se origina después de que la corona del diente se ha formado por completo, mediante la acumulación de líquido entre el epitelio reducido del órgano del esmalte y la corona del diente subyacente ya formado. Por su parte, Gillette y Weihmann, en 1958, y Bloch-Jorgensen, en 1928, sugirieron el origen extrafolicular del quiste dentígero, es decir, que se origina de quistes periapicales en dientes primarios que van creciendo y englobando al germen del diente permanente. Aun cuando estos supuestos tienen sustento teórico y son posibles, no existe suficiente evidencia que los corrobore.

[a]Servicio de Cirugía Maxilofacial Pediátrica
[b]Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea Mexicana
[c]Servicio de Hematología Pediátrica
[d]Especialidad en Patología y Medicina Oral, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México

[a,c]Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social

Distrito Federal, México

Comunicación con: Monica C. Acosta-Rangel
Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 24096
Correo electrónico: acora_m@hotmail.com

Resumen

Objetivo: describir el tratamiento médico-quirúrgico en un niño con leucemia linfoblástica aguda tipo 1 que desarrolló un quiste dentígero.
Caso clínico: niño de ocho años de edad con leucemia linfoblástica aguda, cuyo tratamiento estaba en fase de inducción. En el transcurso de un mes, el niño presentó asimetría facial por aumento de la mandíbula, así como dolor agudo, hipertermia y malestar general. A la exploración se identificó parestesia labial, segundo molar temporal con restauración de corona de acero cromo y expansión de la cortical del incisivo lateral permanente hasta primer molar permanente. Por sospecha de metástasis ósea se realizó una ortopantomografía con la que se estableció el diagnóstico de quiste dentígero. Se realizó enucleación, curetaje y extracción de órganos dentarios cariados para prevenir infecciones.
Conclusiones: las manifestaciones clínicas más frecuentes de la leucemia linfoblástica aguda suelen ser anemia, trombocitopenia, leucopenia y ocupación de la médula ósea por blastos. También puede manifestarse con infiltrado óseo en mandíbula; en el paciente descrito no se demostró metástasis ósea. Antes de iniciar el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, se debe verificar que los pacientes estén libres de fuentes de infección que pudieran influir en su evolución. Debido a la intervención quirúrgica oportuna y al trasplante autólogo de médula, al momento de este informe el paciente se encontraba en remisión.

Una tercera teoría, formulada en 1941 por Thoma, propone que algunos quistes dentígeros pueden comenzar su formación por degeneración del retículo estrellado durante la aposición del esmalte. En 1980, Al-Talabani y Smith realizaron un estudio experimental de quiste dentígero e hipoplasia del esmalte. Los resultados sugirieron la posibilidad de que existan dos tipos de quistes dentígeros, cuyo origen es diferente y de aparición en distintas etapas del desarrollo dentario:[5,6]

- Un tipo podría comenzar en una etapa temprana del desarrollo y estaría relacionado con hipoplasia del esmalte; su origen podría estar en la degeneración del retículo estrellado del órgano del esmalte.
- Otro tipo podría comenzar a desarrollarse después de que la corona se ha formado totalmente y tener su origen en la separación de las células dentro del órgano del esmalte, debido a la acumulación de fluidos. En este caso, la hipoplasia del esmalte no sería una característica significativa.

Por otro lado, la leucemia linfoblástica aguda se manifiesta por tres síndromes:

- Síndrome infiltrativo de la médula ósea y retículo endotelial por parte de los blastos, y extensión extramedular de la enfermedad.
- Síndrome anémico (palidez y astenia), bicitopénico y pancitopénico (equimosis y petequias), relacionado con insuficiencia medular.
- Síndrome febril ligado a neutropenia (fiebre).

La duración de los síntomas en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda puede durar días o meses.

La anorexia es frecuente, pero no la pérdida significativa de peso. A veces, como consecuencia de la infiltración de la medula ósea, los pacientes presentan dolor en los huesos largos e, incluso, artralgias, que pueden hacer pensar en enfermedades reumatológicas (hasta 25 % de los pacientes presentan dolores osteoarticulares como manifestación inicial de la leucemia linfoblástica aguda).[3]

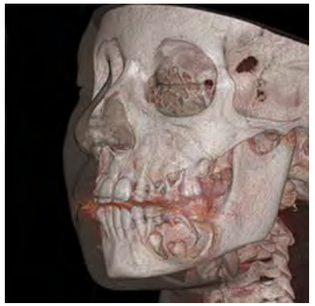


Figura 2 La cavidad quística en mandíbula es visible en la tomografía axial computariza en tercera dimensión.

Los quistes dentígeros afectan con mayor frecuencia a los hombres (con una relación de 2:1 respecto a las mujeres) entre la segunda y tercera décadas de la vida. La proporción de pacientes de seis y siete años con quistes dentígeros es de solo 9.1 %. Los quistes casi siempre se relacionan con la corona de un diente permanente normal impactado, no erupcionado, y rara vez se presentan en dientes primarios.[7] Con mayor frecuencia se observan en el área de los terceros molares inferiores y caninos superiores; la región del segundo premolar superior se encuentra involucrada en solo 3.6 % de todos los casos. Los quistes que surgen de

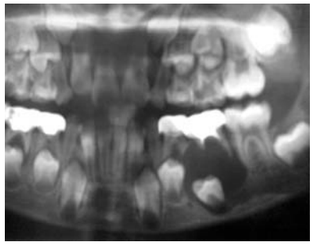


Figura 1 En la radiografía puede observarse lisis ósea

Figura 3 Fragmentos de tejido y órgano dentario

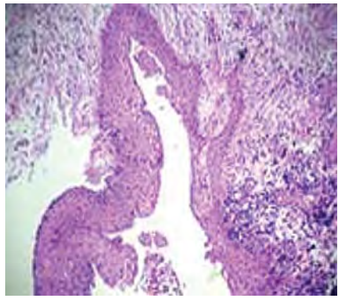


Figura 4 Cápsula de tejido conectivo fibroso

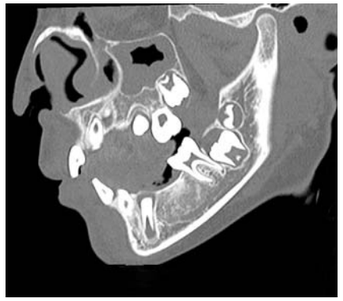


Figura 5 Tomografía axial computarizada realizada a los nueve meses de la cirugía

segundos premolares superiores impactados y que se expanden al seno maxilar son aún más raros.[8,9]

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico diferencial de un quiste dentígero en los pacientes con leucemia linfoblástica debe incluir el queratoquiste odontogénico, el quiste primordial, tumores odontogénicos como el ameloblastoma, el fibroma ameloblástico y el tumor odontogénico adenomatoide,[10,11] así como la infiltración extracelular, por el diagnóstico de fondo.

El objetivo de la inducción en la terapia de la leucemia linfoblástica aguda es erradicar más de 99 % de las células leucémicas iniciales y restaurar una hematopoyesis normal y un buen estado de salud. Los valores en la sangre periférica deben ajustarse a los normales para la edad del paciente y la médula ósea debe tener una celularidad normal, con menos de 5 % de blastos.

En cuanto al tratamiento de los quistes, la elección de un determinado método quirúrgico depende de la localización, el tamaño y la proximidad a estructuras vecinas. Las lesiones pequeñas se eliminan a través de la osteotomía, extracción del diente impactado y remoción de la lesión; en las lesiones grandes puede ser necesaria una cirugía extensa e, incluso, la resección de la mandíbula.[12,13] Existen otros procedimientos quirúrgicos que se emplean para eliminar estos quistes, como la marzupialización, procedimiento indicado en los paciente con quiste dentígero de gran tamaño que involucra pérdida ósea importante.[14,15]

Caso clínico

Niño de ocho años de edad con leucemia linfoblástica aguda tipo 1 que ingresó al Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, por fiebre, dolor, malestar general y crecimiento del lado izquierdo de la mandíbula de un mes de evolución. Se encontraba en fase de inducción con quimioterapia. Fue valorado en el Servicio de Cirugía Maxilofacial Pediátrica debido a sospecha de infiltración por metástasis ósea en mandíbula.

A la exploración clínica se observó asimetría facial por el aumento de volumen de la mandíbula; el paciente refirió parestesia labial. En la cavidad oral se identificó el segundo molar temporal con restauración de corona de acero-cromo y que la cortical del incisivo lateral permanente estaba extendida hasta el primer molar permanente. Con la ortopantomografia se observó reabsorción radicular de molares temporales e inclusión de la corona del segundo premolar dentro de la lesión (figura 1). Con la tomografía computarizada (figura 2) se observó lesión lítica en cuerpo mandibular, borde basal aún conservado, zonas hipoecoicas y cavidad quística en mandíbula (figura 3). Los exámenes preoperatorios de laboratorio indicaron los siguientes conteos: leucocitos 0.16 K/ L, neutrófilos 0.04 K/ L, linfocitos 0.09 K/ L, hemoglobina 8.9 g/dL y hematócrito 28 %.

Bajo anestesia general balanceada se llevó a cabo acceso intraoral vestibular, para lo cual se levantó un colgajo mucoperióstico hasta exponer las superficies óseas. Se realizó enucleación, curetaje y extracción de órganos dentarios, y se recolectaron tres especímenes que fueron enviados al laboratorio para su estudio histopatológico. A los nueve meses, la evolución era favorable, con formación ósea de hueso mandibular (figura 4). Posteriormente, el paciente fue trasplantado de médula ósea y al momento de este informe se encontraba en remisión.

Descripción macroscópica

Al laboratorio se enviaron múltiples fragmentos de tejido blando y duro, así como un órgano dentario, todos fijados en formalina. Al retirar el tejido blando, se observó contenido quístico blando de forma y superficie irregulares, color café, que medía 2 × 1.5 × 0.4 cm. La cápsula tenía un fragmento de la cortical con tejido blando adherido, de forma rectangular, superficie irregular, color café claro y obscuro, consistencia dura y blanda, que medía 2.7 × 2 × 1.5 cm (figura 3)

Descripción microscópica

El espécimen estaba formado por una cavidad revestida por epitelio escamoso estratificado; la cápsula era de tejido conectivo, fibroso, denso y bien vascularizado. Se observó infiltrado inflamatorio crónico difuso severo, células espumosas, células gigantes multinucleadas a cuerpo extraño, hemorragia reciente y espículas óseas vitales (figura 5).

Discusión

La leucemia linfoblástica aguda se puede presentar como cuadro agudo o insidioso, e identificarse incidentalmente en el hemograma de un niño casi asintomático o en un paciente grave con anemia, hemorragia o infección severa. Los síntomas y signos pueden ser secundarios a la falla medular o a la invasión de tejidos. La insuficiencia medular es producida tanto por la invasión por blastos como por la inhibición del tejido hematopoyético normal, lo cual puede inducir infiltración ósea y alcanzar los hueso de la cara. El diagnóstico diferencial incluye sarcoma granulocítico y linfomas.

Inicialmente, el dolor óseo es producido por la expansión medular y el aumento de la presión intraósea por la infiltración blástica, que progresa y afecta al periostio; en general se produce en las zonas con mayor irrigación sanguínea y con mayor crecimiento metafisiario.[2] Por esta razón, existe la posibilidad de que el proceso osteolítico relacionado con un quiste dentígero en formación provoque mayor destrucción ósea mandibular en poco tiempo, debido a la neutropenia del paciente.

Consideramos que en el paciente descrito, la presencia de un órgano dentario temporal tratado con pulpotomía y la colocación de una corona de acero-cromo —que previamente habían generado procesos infecciosos crónicos— favorecieron la inducción de células inflamatorias sobre el folículo dental permanente y estimularon el desarrollo del quiste dentígero mandibular en edad temprana.

En el tratamiento de los niños siempre deberá considerarse el potencial crecimiento en esa etapa de la vida, que es menos afectado cuando se realizan cirugías conservadoras que permiten el desarrollo facial favorable y funcional, siempre y cuando el daño de la lesión lo permita,.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Campbell-B M, Ferreiro-C M, Tordecilla-C J, Joannon-S P, Rizzardini-L C, Rodríguez-Z N. Leucemia linfoblástica aguda. Características al diagnóstico en 100 niños. Rev Chil Pediatr [en línea]. 1999;70(4). Texto libre en http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41061999000400004
2. Saap J, Eversole L, Wysocki G. Compendio de patología bucal y maxilofacial. New York; Harcourt Brace; 1998.
3. Munzenmayer J, Sarzosa M, Giraudo J. Quiste dentígero mandibular. Caso clínico. Seguimiento después de 13 años. Rev Fac Odont Universidad de Colima. 1996;3(5):37-42.
4. Martínez-Pérez D, Varela-Morales M. Conservative treatment of dentígerous cysts in children: A report of 4 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2001;59(3):331-3.
5. Tami-Maury I, López T, Moustarih T, Moretta N, Montilla G. Quiste dentígero. Revisión bibliográfica y presentación de un caso. Acta Odontol Venez. 2000;38 (2):61-7.
6. Monserat E, Gudiño J, Seijas A, Ghanem-Ayoubi A, Cedeño-Martínez JA, Martínez J, et al. Quiste dentígero. Presentación de un caso. Acta Odontol Venez. 2001;40(2):165-8.
7. Takagi S, Koyama S. Guided eruption of an impacted second premolar associated with a dentigerous cyst in the maxillary sinus of a 6-year-old child. J Oral Maxillofac Surg. 1998;56:237-9.
8. Edamatsu M, Kumamoto H, Ooya K, Echigo S. Apoptosis-related factors in the epithelial components of dental follicles and dentigerous cysts associated with impacted third molars of the mandible. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;99(1):17-23.
9. Regezi J, Sciubba J. Patología bucal. Tercera edición. España: Interamericana-McGraw-Hill; 2000.
10. Ustuner E, Fitoz S, Atasoy C, Erden I, Akyar S. Bilateral maxillary dentigerous cysts: A case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003; 95(5):632-5.
11. Shafer W, Hine MK, Levy BM, Tomich CE. Tratado de patología bucal. Cuarta edición. Argentina: Nueva Editorial Interamericana; 1986.
12. Laskaris G. Patología de la cavidad bucal en niños y adolescentes. Caracas, Venezuela. Actualidades Médico Odontológicas Latinoamericana; 2001.
13. Tsukamoto G, Sasaki A, Akiyama T, Ishikawa T, Kishimoto K, Nishiyama A. A radiologic analysis of dentigerous cyst and odontogenic keratocyst associated with a mandibular third molar. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001;91(6): 743-7.
14. Olson J W, Miller R, Krushner G, Vest TM. Odontogenic carcinoma occurring in dentigerous cyst: A case report and clinical management. J Periodontal. 2000;71(8):1365-70.
15. Gorlin R, Golman H. Thoma. Patología oral. Séptima edición. Barcelona, España: Salvat Editores; 1984.

Embarazo y leucemia mieloide crónica tratada con imatinib

Evolución y monitoreo de una paciente

Enrique Báez-de la Fuente,[a] Baltazar Arellano-Severiano[a]

Pregnancy and myeloid leukemia treated with imatinib. Development and monitoring of a patient

Background: Imatinib has changed the natural history of chronic myeloid leukemia. There are women with chronic myeloid leukemia in reproductive age with pregnancy desires. The aim of this case was to report the course and outcome of pregnancy in a patient with chronic myeloid leukemia diagnosis treated with imatinib.
Clinical case: A 32 year old female with diagnosis of chronic myeloid leukemia with follow-up of 11 years. She received standard treatment, but she reported poor adherence; therefore, she received imatinib therapy two years after the diagnosis. The patient stopped the treatment herself because she was looking to be pregnant. She presented amenorrhea, which lasted for six weeks; pregnancy was confirmed. During a period of 10 months, she remained untreated and there were no symptoms of leukemia progression. The pregnancy was terminated by cesarean section at 35.5 weeks of gestation. The product was born healthy. In the post-cesarean visit, the lab showed a cell blood count which reported: hemoglobin 8.7 g/dL, hematocrit 25 %, white blood cell 22,000/µL, platelets 170,000/µL. Since October the patient resumed imatinib 600 mg/day.
Conclusions: The prolonged period of treatment with imatinib had no effect on the pregnancy and the product. The molecular monitoring showed the need to reinstall the treatment once the pregnancy finished. The efficacy and safety of treatment allows patients to fulfill life projects that seemed distant in other time.

Keywords	Palabras clave
Chronic myelogenous leukemia,	Leucemia mielógena crónica
BCR-ABL positive	BCR-ABL positiva
Pregnancy	Embarazo
Molecular biology	Biología molecular

Recibido: 05/11/2012 **Aceptado:** 27/01/2014

El tratamiento de la leucemia en pacientes embarazadas y el efecto de los agentes antineoplásicos durante la concepción y el embarazo no han sido investigados. Se estima que la presentación de leucemia ocurre en aproximadamente uno entre 750 000 a 100 000 embarazos.[1] En menos de 10 % de estas pacientes se trata de leucemia mieloide crónica. El embarazo no debería afectar el pronóstico de la enfermedad.[2]

La leucemia mieloide crónica fue la primera neoplasia en la que se conformó un modelo que sirvió de blanco a una terapia de acción molecular.[3,4] Las investigaciones realizadas en las últimas dos décadas han demostrado que el gen de fusión BCR-ABL es el responsable de la patogénesis de la enfermedad y que la actividad de la tirosina cinasa constitutivamente activada es esencial en la capacidad de la transformación hematopoyética.[5-11]

La introducción del imatinib ha revolucionado el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y, además, ha estimulado la búsqueda de compuestos químicos que tengan efectividad por su acción molecular en otros tipos de tumores. También ha favorecido el desarrollo de otros inhibidores, los cuales son estudiados en la actualidad.[12,13]

Con una dosis de 400 mg diarios de imatinib, más de 90 % de los pacientes tratados en fase crónica después de no responder al interferón y 100 % de los casos que la han utilizado como terapia de primera línea han logrado respuesta hematológica completa. Comparado con los regímenes basados en interferón e hidroxiurea, el imatinib ha demostrado tener un alto nivel de eficacia y número menor de reacciones adversas. Con su uso se logran remisiones hematológicas más duraderas que con los tratamientos convencionales.[14-16] En cuanto a las tasas de respuesta citogenética, 60 % de los pacientes resistentes al interferón y tratados con imatinib ha alcanzado respuesta citogenética mayor.[16] Sin embargo, un aspecto con información limitada es el potencial efecto de este fármaco en la concepción y desarrollo del feto. Algunas mujeres tratadas con imatinib se enfrentan al dilema de embarazarse mientras reciben el fármaco. Al respecto hay dos consideraciones importantes: por un lado, la madre necesita el tratamiento oncológico óptimo; por otro, el producto podría verse afectado por la enfermedad o por la teratogenicidad del agente antineoplásico.

[a]Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México

Comunicación con: Enrique Báez-de la Fuente
Teléfono: (81) 1522 2677
Correo electrónico: ebaez@axtel.net

Resumen

Introducción: el tratamiento con imatinib ha modificado la historia natural de la leucemia mieloide crónica, y ha permitido que las mujeres con este padecimiento puedan embarazarse. El objetivo de este reporte es describir el curso y desenlace de un embarazo en una paciente con diagnóstico previo de leucemia mieloide crónica, que recibía tratamiento con imatinib.
Caso clínico: mujer de 32 años con leucemia mieloide crónica de 11 años de evolución. Al diagnóstico se inició tratamiento estándar, pero debido a poca adherencia terapéutica, a los dos años se le prescribió imatinib. Debido al deseo de procrear, la paciente decidió suspender el medicamento. Un mes después acudió a la consulta con amenorrea de seis semanas de evolución; se confirmó embarazo. Durante 10 meses que permaneció sin tratamiento, no tuvo síntomas de progresión de la leucemia. El embarazo se interrumpió por cesárea a las 35.5 semanas de gestación. El neonato aparentemente se encontraba sano. En el transcurso del puerperio quirúrgico, la paciente acudió a consulta; los resultados de la biometría hemática indicaron hemoglobina de 8.7 g/dL, hematócrito de 25 %, leucocitos de 22 000/µL y plaquetas de 170 000/µL. Ese día se reinició tratamiento con 600 mg/día de imatinib.
Conclusiones: el tratamiento prolongado con imatinib no tuvo repercusión sobre el embarazo ni el neonato. El monitoreo molecular evidenció la necesidad de reiniciarlo una vez concluido el embarazo. La eficacia y seguridad de los tratamientos actuales permiten cumplir proyectos de vida que en otro tiempo eran impensables.

El objetivo de este informe de caso es divulgar el curso y desenlace de un embarazo en una paciente con diagnóstico previo de leucemia mieloide crónica en tratamiento con imatinib.

Caso clínico

Se revisó el expediente clínico de una mujer de 32 años de edad con leucemia mieloide crónica, que como tratamiento inicial recibió 3 millones de UI de interferón subcutáneo, tres veces por semana. Debido a que no mostró adherencia terapéutica, dos años después se le prescribieron 400 mg/día de imatinib. Al año se documentó una respuesta citogenética mayor.

Un cariotipo efectuado seis años después del diagnóstico inicial reveló cromosoma Filadelfia en 100 % de las metafases analizadas. Si bien fueron procesados estudios de histocompatibilidad, no se identificó un donador compatible. La paciente manifestó poca adherencia al tratamiento durante varios meses debido a molestias gastrointestinales relacionadas con la medicación, sin embargo, continuó el tratamiento con imatinib.

A los siete años de estar recibiendo imatinib, el monitoreo de la paciente se llevó a cabo mediante biología molecular. Un seguimiento a los 10 años de diagnóstico reveló un incremento en el porcentaje de la relación BCR-ABL/ABL y valor del IS (*international standard*) de 0.63 % (figura 1); la dosis de imatinib se escaló a 600 mg/día.

Por iniciativa de la paciente, y a pesar del consejo médico, a los 11 años del diagnóstico inicial y nueve de estar recibiendo el imatinib, suspendió el medicamento para buscar intencionadamente embarazarse. Al poco tiempo acudió a la consulta con amenorrea de seis semanas de evolución; la cuantificación de gonadotropina betacoriónica fue de 1299 mUI/mL, lo que confirmó el embarazo. Durante 10 meses que permaneció sin medicación no presentó síntomas de progresión de la leucemia, sin embargo, el monitoreo de las transcritos de BCR-ABL mostró elevación significativa en más de tres logaritmos y clara pérdida de la respuesta molecular (figura 1).

La cifra más alta de leucocitos en ese lapso fue de 14 200/µL. El embarazo se interrumpió por cesárea a las 35.5 semanas de gestación. El producto, completamente sano, pesó 3.6 kg y midió 50 cm. Las pruebas de función tiroidea del recién nacido fueron normales. En el curso del puerperio quirúrgico, la paciente acudió a la consulta externa de hematología. La biometría hemática mostró hemoglobina de 8.7 g/dL, hematócrito de 25 %, conteo de leucocitos de 22 000/µL y conteo de plaquetas de 170 000/µL. Ese mismo día reinició imatinib 600 mg/día, previa recomendación de suspender la alimentación al seno materno.

Discusión

De los estudios sobre la evidencia del uso de imatinib en pacientes embarazadas con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, destacan los resultados de Hensley y Ford,[17] quienes informaron de mujeres embarazadas que recibían imatinib y que fueron detectadas entre las cinco y 22 semanas de gestación. Los resultados fueron: nueve abortos terapéuticos electivos, un aborto espontáneo y dos nacimientos normales.

Cole *et al.*[18] resumieron varias series de casos de mujeres con leucemia mieloide crónica que habían recibido tratamiento con imatinib durante su embarazo. En la mayoría, el tratamiento fue descontinuado, a menos que las mujeres fueran elegidas para un aborto terapéutico. A varias pacientes embarazadas se les permitió llegar a término y la mayoría de los niños nacieron sanos. Adicionalmente, un reporte incluía a una paciente con leucemia mieloide crónica que experimentó un embarazo exitoso y concibió un producto

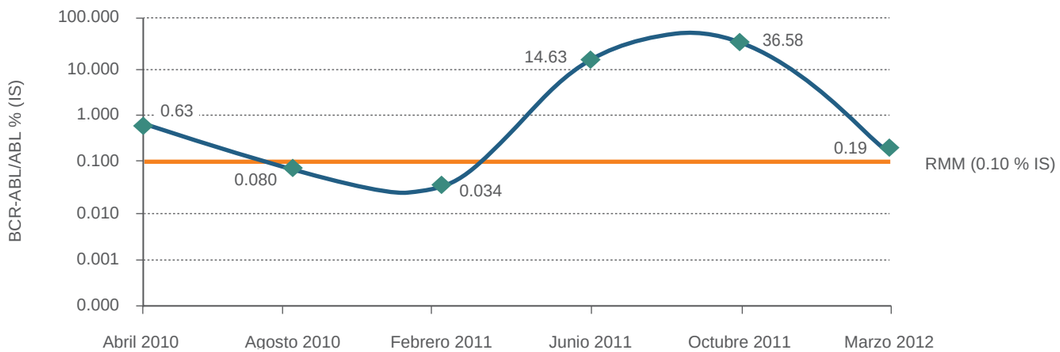


Figura 1 Resultados del monitoreo molecular en una mujer embarazada y con leucemia mieloide crónica. RMM = Respuesta molecular mayor, IS = international standard

sano. Pye *et al.*[19] informaron de 125 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica expuestas a imatinib durante el embarazo. De ellas, 62 dieron a luz a hijos sanos, en 38 se eligió la terminación electiva; 12 niños tuvieron anormalidades leves y 12, malformaciones complejas. La mayoría de los embarazos expuestos a imatinib tuvo resultados positivos.[17-19]

La asociación de embarazo y leucemia mieloide crónica no es rara en nuestro medio. En el caso informado, a pesar de la larga evolución del padecimiento y la interrupción del tratamiento durante la gestación, no hubo repercusión sobre el embarazo ni el producto y la paciente continuó siendo sensible a imatinib.

Conclusiones

El tratamiento actual de la leucemia mieloide crónica obliga a revisar conceptos instaurados como dogmas y adecuarse a la nueva realidad de la atención de la enfermedad. Debates futuros deben incluir una evaluación detallada de los posibles riesgos para la paciente y el feto, que incluya los posibles defectos de nacimiento, deformidades o interrupción del embarazo y la posibilidad de que las pacientes desarrollen resistencia a imatinib. En las discusiones también debe incluirse un plan detallado de acción en caso de que haya progresión de la enfermedad. También debe considerarse el aumento de la frecuencia de monitorización del nivel de transcripción de BCR-ABL, por la posibilidad de aparición de mutaciones del gen BCR-ABL, así como exámenes hematológicos para evaluar el estado de la enfermedad.

Un buen embarazo, parto, nacimiento del producto y seguimiento del diagnóstico de la leucemia mieloide crónica requieren una estrecha colaboración entre los miembros del equipo médico y el paciente. Por su parte, es bien conocido que el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es una alternativa que desafortunadamente impide la maternidad en las mujeres, debido a que las dosis altas de quimioterapia de los protocolos de acondicionamiento causan esterilidad permanente.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Lichtman M, Liesveld J. Acute myelogenous leukemia. En: Beutler E, Lichtman M, Coller B, editores. Williams Hematology. Sixth edition. New York, US: McGraw-Hill; 2001. p. 1047-84.
2 Zuazu J, Julia A, Sierra J, Valentin MG, Coma A, Sanz MA, et al. Pregnancy outcome in hematologic malignancies. Cancer. 1991:67(3):703-9.
3. Hehlmann R, Berger U, Hochhaus A. Chronic myeloid leukemia: A model for oncology. Ann Hematol. 2005;84(8):487-97.
4 Cortés J, Kantarjian H. Advanced phase chronic myeloid leukemia. Sem Haematol. 2003;40(1):79-86.
5. Cervera E. Aspectos moleculares de la leucemia mieloide crónica. II. Desarrollo de resistencia molecular a imatinib. Gac Med Mex. 2003;139(2):119.
6. Barnes D, Melo J. Management of chronic myeloid leukemia: Targets for molecular therapy. Sem Hematol. 2003;40(1):34-9.
7. Deininger M, Buchdunge E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. Blood. 2005;105(7): 2640-53.

8. Frater JL, Tallman MS, Variakojis D, Druker DJ, Resta D, Riley MB, et al. Chronic myeloid leukemia following therapy with imatinib mesylate (Gleevec). Bone marrow histopathology and correlation with genetic status. Am J Clin Pathol. 2003;119(6):833-41.
9. Jones RL, Judson IR. The development and application of imatinib. Expert Opin Drug Saf. 2005;4(2):183-91.
10. Kantarjian HM, Cortés J, O'Brien S, Giles F, Albitar M, Ríos MB. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. Blood. 2002;99(10): 3547-53.
11. Le Gouill S, Talmant P, Milpied N, Daviet A, Ancelot M, Moreau JL, et al. Fluorescence in situ hybridization on peripheral blood specimens in a reliable method to evaluate cytogenetic response in chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2000;18(7):1533-8.
12. Verweij J, Judson I, van Oosterom A. STI571: A magic bullet? Eur J Cancer. 2001;37(15):1816-9.
13 Carella A, Beltrami G, Corsetti MT. Autografting in chronic myeloid leukemia. Sem Hematol. 2003;40 (1):72-8.
14. Deininger M, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid. Leukemia receiving imatinib. J Clin Oncol. 2003;21 (8):1637-47.
15. Cortés J, Giles F, O'Brien S, Thomas D, García-Manero G, Ríos MB, et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon-{alpha}. Blood. 2003;102(1): 83-6.
16. Marin D, Goldman JM, Olavarría E, Apperley JF. Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. Blood. 2003;102(7):2702-3.
17. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: Specific issues related to safety, fertility and pregnancy. Sem Hematol. 2003;40(2 Suppl 2):21-5.
18. Cole S, Kantarjian H, Ault P, Cortés J. Successful completion of pregnancy in a patient with chronic myeloid leukemia without active intervention: A case report and review of literature. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9(4):324-7.
19. Pye WM, Cortés J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. Blood. 2008;111(12):5505-8.

Hospital psiquiátrico San Juan de Dios
100 años después

Horacio Cocula-León[a]

Psychiatric Hospital San Juan de Dios. One hundred years later

Mental health and psychiatric diseases have always attracted people's and health authorities' attention due to its magical approach, the lack of knowledge that surrounds them, and, at the same time, the religious fear they provoke. Both have played an important role in the history of humanity, of public health politics, and of physicians. The places where psychiatric patients were treated are of historical interest, because through the historical knowledge we can identify an approach from the science and the health policies that prevailed in each age. At the beginning of the 20th century, it was developed in México a new model of hospital care attention to psychiatric patients. La Casa de Salud San Juan de Dios para Pacientes Alienados is an example; the concept "alienated patients" suggests a social and cultural perspective. This paper presents a chronological type description of one of the major institutions involved in mental health care in México. Similarly, it shows a review of the events that affected the religious order San Juan de Dios from 1901 to 2012, when the hospitaller order was reinstated in México and established the Casa de Salud San Juan de Dios para Pacientes Alienados in the town of Zapopan, Jalisco, institution that exists up to the present day and keeps participating in the mental health care in the state of Jalisco, with the current name of Servicios de Salud San Juan de Dios.

Keywords	Palabras clave
History of medicine	Salud mental
Mental health	Historia de la medicina

Recibido: 31/10/2013 **Aceptado:** 27/10/2014

El presente artículo expone una descripción cronológica de las principales instituciones dedicadas a la atención de la salud mental en México, de igual manera presenta una reseña de acontecimientos que atañen a la orden religiosa San Juan de Dios en el periodo que comprende los años de 1901 a 2012, lapso en que se reinstaló la orden hospitalaria en México y se instituyó La Casa de Salud San Juan de Dios para Enfermos Alienados, en la villa de Zapopan, Jalisco, institución que subsiste hasta nuestros días y continúa siendo partícipe de la atención de la salud mental en el estado de Jalisco, con la denominación actual de San Juan de Dios Servicios de Salud.

La atención de la salud mental en Jalisco a principios del siglo XX es probablemente una de las pioneras en México; en sus inicios era proporcionada principalmente por grupos religiosos y era casi exclusivamente de carácter asilar.[1,2] En 1905, en la villa de Zapopan, Jalisco, se inaugura La Casa de Salud San Juan de Dios para Enfermos Alienados (figura 1), a cargo de la orden hospitalaria de San Juan de Dios, cinco años antes que se instituyera el emblemático Manicomio General "La Castañeda", este último, considerado el establecimiento psiquiátrico más importante de México en el siglo XX, que albergó a más de 60 000 pacientes desde su fundación en septiembre de 1910 hasta su clausura en 1968.[3,4] Este nuevo tipo de establecimientos contaba ya con la figura de un facultativo o encargado médico y no solo con un administrador, que hasta entonces era la máxima autoridad de las instituciones. Con este cambio surgen también los primeros registros de casos clínicos.[1]

El ahora denominado San Juan de Dios Servicios de Salud ha subsistido por más de 100 años y continúa con su vocación de servicio en la atención de la salud mental. Sin duda, la profesionalización de sus servicios y la firma de convenios de colaboración con diferentes instituciones gubernamentales han sido estrategias fundamentales para mantener vigente ese hospital.

A través de los años, ese hospital psiquiátrico ha recibido diferentes nombres: Casa de Salud San Juan de Dios para Enfermos Alienados, Sanatorio Psiquiátrico para Caballeros y, recientemente, San Juan de Dios Servicios de Salud. Dado que las fuentes consultadas no precisan con exactitud el cambio de nombramiento de esa institución, para fines prácticos nos referiremos a él como Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios.

[a]Centro Comunitario de Salud Mental 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Zapopan, Jalisco, México

Comunicación con: Horacio Cocula-León
Teléfonos: (33) 3633 2042; (33) 3633 0730
Correo electrónico: mdhoracio.sjd.edu@gmail.com

Resumen

La salud mental y las enfermedades psiquiátricas siempre han tenido la atención de la población y las autoridades sanitarias, debido al desconocimiento en torno a ellas, la visión mágica y temor religioso que suscitan. Ambas han desempeñado un papel relevante en la historia de la humanidad, de la salud pública y de los médicos. Los lugares para la atención de los pacientes con padecimientos psiquiátricos siempre han tenido un lugar relevante y de interés histórico, porque mediante el conocimiento histórico se pueden identificar los enfoques de la ciencia y las políticas sanitarias prevalentes en cada época. A principios del siglo XX se desarrolló un nuevo modelo de atención hospitalaria en México para la atención de pacientes psiquiátricos; un ejemplo de ese modelo es la Casa de Salud San Juan de Dios para Pacientes Alienados, que desde el nombre evoca un enfoque social y cultural. El presente artículo expone una descripción cronológica de una de las principales instituciones dedicadas a la atención de la salud mental en México. De igual manera, presenta una reseña de los acontecimientos que afectaron a la orden religiosa San Juan de Dios en el periodo que comprende los años 1901 al 2012, lapso en que se reinstaló la orden hospitalaria en México y se instituyó La Casa de Salud San Juan de Dios para Enfermos Alienados en la villa de Zapopan, Jalisco, institución que subsiste hasta nuestros días y continúa siendo partícipe de la atención de la salud mental en el estado de Jalisco, con la denominación actual de San Juan de Dios Servicios de Salud.

Instituciones para la atención de la salud mental

El Hospital de San Hipólito fue construido por iniciativa de Bernardino Álvarez en 1567;[5] es considerado el primer establecimiento de América destinado a albergar enfermos mentales del sexo masculino. En enero de 1905, el inmueble fue parcialmente derribado y se inició la reubicación de los enfermos; para 1910, los pacientes restantes fueron trasladados al Manicomio General "La Castañeda". En ese mismo año, el Hospital de San Hipólito desapareció después de tres siglos de atender a enfermos con padecimientos mentales.[6]

El origen del primer hospital psiquiátrico para mujeres se debe a la compasión de un matrimonio formado por el carpintero José Sáyago y su esposa. A principios de 1687, la señora Sáyago solicitó a su esposo permiso para recoger y albergar en casa a su prima María de la Concepción, quien por haber perdido la razón vagaba por las calles sin cuidado alguno. A partir de entonces, la casa de los Sáyago, situada frente a la iglesia de Jesús María, sirvió de abrigo a este tipo de enfermas.[7,8] Posteriormente, en 1690, el arzobispo Francisco de Aguiar y Seijas les proporcionó un inmueble que les dio mayor holgura, haciéndose cargo de pagar la renta y dar vestido y sustento a las mujeres; es así como nace otra de las instituciones legendarias, el Hospital El Divino Salvador para Mujeres Dementes,[7-9] que al igual que el Hospital de San Hipólito desapareció en 1910 y trasladó a las pacientes a La Castañeda.

En 1689 se estableció el Hospital de la Santísima Trinidad, destinado al cuidado de sacerdotes seniles y dementes, que subsistió hasta 1905. En 1747 se creó la primera sociedad de ayuda para enfermas mentales denominada Real Congregación de Nuestra Señora de los Dolores y Socorro de Mujeres Dementes.[9,10]

Entre las fundaciones de los betlemitas en México se encuentra el Hospital Real de San Miguel de Guadalajara en el Reino de la Nueva Galicia, fundado el 29 de septiembre de 1587, gracias a la labor del obispo Domingo de Arzola. El traslado a su nueva sede tuvo lugar el 3 de mayo de 1794.[11,12] Renombrado en 1900 como Hospital de Civil de Guadalajara,[12] también conocido como Hospital de Belén, donde el año 1888 se construyó un manicomio que contaba con espacio para albergar hasta 100 pacientes.[13,14] En tanto, en Monterrey, en 1860, se fundó el Hospital Civil, dentro del cual una sección se dedicó a los enfermos mentales.[14]

En los últimos años del siglo XIX y la primera década del siglo XX abrieron sus puertas otras instituciones privadas y públicas enfocadas a la atención de la salud mental, entre ellas el sanatorio del renombrado doctor Rafael Lavista, en Tlalpan. En 1898 se fundó el Manicomio Estatal en la ciudad de Orizaba, Veracruz.[15] Ya en el siglo XX, en 1905, en la villa de Zapopan, Jalisco, abre sus puertas la Casa de Salud de San Juan de Dios y en 1906 el Hospital Psiquiá-

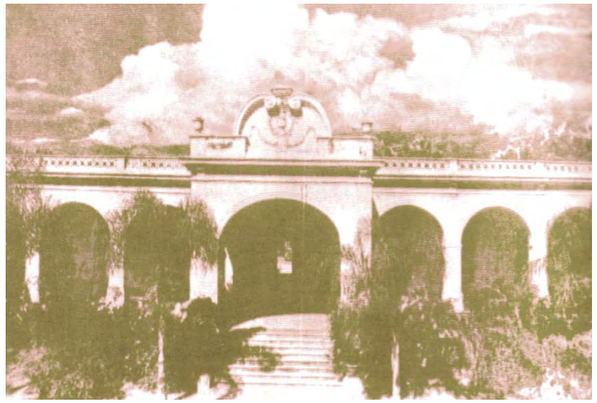


Figura 1 Entrada principal al Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios. (Imagen obtenida probablemente en 1905.)

trico "Leandro León Ayala", en la ciudad de Mérida, Yucatán.[15]

En 1910, el entonces presidente de la república, Porfirio Díaz, como parte de los festejos para conmemorar el primer centenario de la proclamación de la independencia de México, el 1 de septiembre inaugura el Manicomio General La Castañeda, en la Ciudad de México,[16,17] que durante décadas prestó atención a los asilados. Del mismo modo, el 27 de septiembre de 1910 abrió sus puertas el Hospital de Nuestra Señora de Guadalupe en Cholula, Puebla, administrado por la orden hospitalaria de San Juan de Dios.[18]

En 1930, en la capital del país, abrió sus puertas la Clínica Neuropsiquiatría "Dr. Leandro León Ayala", cerca de la carretera México a Coyoacán.[15] En 1942 se creó el Servicio de Psiquiatría del Hospital Español en la Ciudad de México, con 40 camas para hospitalización.[14] En 1945 se abrió una granja de recuperación para enfermos mentales en León, Guanajuato, como un proyecto piloto, según un programa propuesto por el doctor Manuel Guevara Oropeza.[19] A la primera granja le siguieron en 1958 la del estado de Jalisco, ubicada a 17.5 km de la ciudad de Guadalajara, que fue bautizada con el nombre de La Esperanza; y la del estado de Michoacán, a las afueras de Morelia. Entre 1959 y 1964 se abrieron seis granjas más, distribuida en el Estado de México, Tabasco, Oaxaca, Sonora y el Distrito Federal.[16]

En 1946 se fundó la Unidad de Psiquiatría del Instituto Mexicano del Seguro Social en la calle Naranjo, cuyo director fue el doctor Raúl Gonzalez Enríquez; al morir él, en 1952, se desintegró la unidad.[15] Ese mismo año se fundó el Departamento de Salud Mental en el Hospital Infantil de México de la Secretaría de Salud.[14] En 1949,* la orden hospitalaria de San Juan de Dios inauguró la Clínica San Rafael en Tlalpan, en el Distrito Federal.[15]

En 1964 abrió sus puertas el Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, que desde su inicio contó con un espacio con 40 camas dedicadas al servicio de psiquiatría, hasta 1970 o 1971, que fueron dispuestas para el servicio de cirugía.[14]

Entre 1964 y 1970 se efectuó una reforma de la atención hospitalaria en México, que culminó con el cierre del Manicomio Central La Castañeda el 29 de junio de 1968.[16] Se crearon seis recintos hospitalarios especializados que tuvieron como objetivo principal mejorar las condiciones de vida institucional de los usuarios. En esta operación se fundó en 1966 el Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro" y el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez", el 9 de mayo de 1967. La creación del Instituto Mexicano de la Psiquiatría en 1979 dio origen al ahora Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente".[14]

Cronología del Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios

Como preámbulo vale la pena mencionar que la orden hospitalaria de San Juan de Dios se estableció en las orillas del río de San Juan de Dios desde 1551.[20] En el reino de la Nueva Galicia fue la primera en fundar un hospital de beneficencia en Guadalajara, instituido el 27 de mayo de 1557 y nombrado como Hospital de la Vera Cruz, donde los religiosos proporcionaban asistencia a los desamparados.[20,21]

La historia del Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios marca también el regreso de la orden hospitalaria de San Juan de Dios a México y se remite a inicios del siglo pasado, cuando en 1901 la orden hospitalaria de San Juan de Dios es traída de España por Benito Menni Infingi, y se instala en la iglesia que actualmente es conocida como la parroquia de San Martín en Guadalajara, Jalisco. Para 1904, la orden adquiere en donación una finca localizada en la terminación oriente de la calle santuario, en la villa Zapopana, era un viejo edificio con una huerta que regaló José Vázquez.

El 21 de agosto de 1905, el doctor Luis Merino solicito al entonces gobernador del estado de Jalisco Miguel Ahumada, permiso para poner a la disposición del público la Casa de Salud de San Juan de Dios para la Asistencia de Enfermos Alienados, la cual se dedicaría solo a pensionistas, con el propósito de crear en un futuro, un departamento especial y gratuito para los enfermos pobres e insolventes. El 9 de septiembre de ese mismo año, el gobernador concedió el permiso al doctor Merino, para poner a la disposición de la gente la citada casa de salud para la asistencia de enfermos, que quedaría sujeta a la vigilancia del consejo de salubridad.[22]

De esta forma, en 1905, en la villa de Zapopan, Jalisco, aproximadamente a 8 km de la ciudad de Guadalajara, se inaugura la Casa de Salud San Juan de Dios para Enfermos Alienados, a cargo de la orden hospitalaria de San Juan de Dios, restableciéndose nuevamente la orden religiosa en México tras su expulsión del país en 1858.[23-25] Asumió el cargo de superior general de la orden, el hermano Casiano

*Es posible que exista una confusión con la fecha de fundación de la Clínica San Rafael en la isla de Cuba y la Clínica San Rafael en la Ciudad de México, ambas instituidas por la orden hospitalaria de San Juan de Dios, ya que según lo registrado en su libro conmemorativo *100 años de historia y hospitalidad*, no es sino hasta 1954 que se inaugura la Clínica San Rafael, en la Delegación Tlalpan de la Ciudad de México, homónima a la de la isla de Cuba, que se inauguró en 1949.

María Gasser; el padre Azcué fue prior de esta casa anexa a su priorato de San Martín; posteriormente tomó posesión del cargo de superior, el hermano Domingo Dalmau, en conjunto con los siguientes hermanos: Sixto Aberastury, Teodoro Hernández, Alfredo Aramburu y Damián Luengo, quienes constituyeron la comunidad de religiosos hospitalarios.[22]

El crecimiento de la orden hospitalaria de San Juan de Dios en México, a inicios del nuevo siglo, no se limitó al estado de Jalisco: el 27 de septiembre de 1910 se inauguró el Sanatorio Psiquiátrico Nuestra Señora de Guadalupe en Cholula, Puebla.[18]

En los años subsecuentes, pese a la situación convulsa que se suscitaba en el país tras el inicio de la Revolución Mexicana y el conflicto de la Guerra Cristera, no se afectó el funcionamiento del Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios en Zapopan, ni a los hermanos de la orden, asentados en esta villa. No contaron con la misma suerte los hermanos juaninos del Sanatorio Psiquiátrico Nuestra Señora de Guadalupe en Cholula, quienes abandonaron las instalaciones en 1917 y regresaron a España por un lapso de dos años, periodo en el cual el establecimiento fue ocupado por autoridades cívico-militares; el hospital fue devuelto a la orden en 1919.[18] Por su parte, los hermanos de la orden hospitalaria de San Juan de Dios establecidos en Michoacán, durante la Guerra Cristera de 1926 fueron detenidos en la ciudad de Yurécuaro.[22]

En el año de 1948, el Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios trasladó su domicilio a un nuevo edificio de la calle 20 de Noviembre, cuya entrada principal daba a la basílica de Zapopan, de ahí que también a Zapopan se le asociara con esta institución con una frase de aquella época: "si estás loco, para llevarte a Zapopan".

Para 1956, el Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios estableció un convenio de colaboración con el Instituto Mexicano del Seguro Social,[22] para prestar atención en primera instancia a los asegurados hombres; 10 años después comenzó a recibir a mujeres.[25]

En el último lustro de la década de 1960, con el crecimiento de Guadalajara, fue necesario urbanizar los municipios aledaños a la capital del estado, con la apertura de la avenida Laureles (hoy denominada Juan Pablo II), la cual beneficiaría la comunicación entre la avenida Ávila Camacho de Guadalajara y la carretera al poblado de Tesistán en Zapopan, lo que afectó los terrenos que pertenecían a la orden hospitalaria de San Juan de Dios. Fray Basilio Irurzun señalaba: "nos quieren cortar en dos por una avenida, lo que nos ha obligado a aprovechar todos los locales y nos obliga a plantear y edificar todo al lado oriente de lo que será la avenida".[22]

Poco tiempo después, en 1973 ocurrió una nueva afectación al edificio del Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios con la finalidad de ampliar la calle Hidalgo hacia el oriente. Para que se llevara a cabo la apertura del eje González Ortega, se estableció un convenio entre el ayuntamiento y la institución por concepto de indemnización: el ayuntamiento de Zapopan se obligó a entregar, a título gratuito, permiso de alineamiento y construcción de una superficie de 7727 m^2, donde la compañía edificó un nosocomio psiquiátrico. Es probable que estos terrenos correspondieran a los de la antigua huerta del hospital, que en total contaba con 43 300 metros cuadrados.[22]

Con estas afectaciones surgió la necesidad del replanteamiento de un nuevo proyecto de hospital, estableciéndose como necesidades generales el sanatorio para enfermos mentales de uno y otro sexos, las estancias para pacientes crónicos y agudos, la capacidad de hospitalización para 300 personas, la residencia para dos comunidades religiosas (frailes y monjas), la consulta externa, los tratamientos y servicios complementarios.

El año de 1973 no es solamente un año marcado por las mermas a los intereses de la orden hospitalaria de San Juan de Dios, sino también por el inicio de uno de los aciertos más significativos del Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios en México: la inauguración de la Residencia Médica en Psiquiatría como subsede del recién inaugurado Hospital "Dr. Ángel Leaño", en colaboración con la Universidad Autónoma de Guadalajara. Este logro se debió a las gestiones del entonces gerente y administrador del Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios, el hermano Roberto Morales Vela (quien en primera instancia buscaba establecer una escuela de enfermería psiquiátrica, y que al no prosperar esta propuesta abrió el camino para el campo de la medicina) y un grupo de médicos de ambas instituciones, encabezados en el Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios por Mario Saucedo Galindo, director médico, y José Luis Ibarrarán Storm, subdirector médico y quien asumía las funciones de la Jefatura de Enseñanza; por la Universidad Autónoma de Guadalajara, Néstor Velasco, Antonio Osuna Peregrina, Carlos Murillo Tostado, Agustín Muños Galván, Fernando Villanueva y Everardo Newman.

La primera generación de residentes estuvo integrada por Carolina Gómez Castillo, Javier Herrera Durón, América Lazo Águila, Marco Palacios Aparicio y Luis Enrique Rivero Almanzor. También en este mismo año se documentaron en los registros de ingresos y altas del nosocomio, a pacientes afiliados al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.[22]

En febrero de 1975 se inauguró el nuevo proyecto del Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios, con

Figura 2 Entrada Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios (foto tomada el 19 de septiembre de 2013)

la construcción de los edificios de administración, consulta externa, tratamientos, talleres, gimnasio, pabellones de hospitalización, capilla y salones de junta. Al año siguiente se estableció el convenio de colaboración con el Instituto Mexicano del Seguro Social, para que a partir del 16 de julio de 1976 el hospital diera cabida al Centro Comunitario de Salud Mental 1, cuyo director médico fue Jesús Felipe Torres Planck.[22]

En 1981, con la prolongación, ampliación y trazo de la calle Hidalgo en "vientos oriente a poniente", obra realizada por el ayuntamiento, se afectó una superficie de 5227 m^2, propiedad de Sanatorios de México S.A. de C.V.** Pese a ello, para 1992 el Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios contaba con 200 camas disponibles para hombres y 100 para mujeres; al año siguiente, en 1993, se creó el Curso de Psicología Clínica y de Enlace, por iniciativa de Luis Enrique Rivero Almanzor, director médico, Rolando Lyonel Paredes Flores, jefe de Enseñanza, y las licenciadas en psicología Guadalupe Olguín Curiel y María José Moragrega.[22] En 1995 se logró que el curso de Especialidad Médica en Psiquiatría que ofrecía el Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios se incorporara al Sistema Nacional de Residencias Medicas, instaurándose como requisito indispensable el Examen Nacional de Residencias Medicas para la generación que inició en 1996.[22]

**Desde 1945, los nosocomios que pertenecen a la orden hospitalaria de San Juan de Dios en nuestro país, como Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios, en Zapopan, Jalisco; Hospital Nuestra Señora de Guadalupe, en Cholula, Puebla; y la Clínica San Rafael en Tlalpan, Ciudad de México, constituyen operaciones bajo la figura jurídica de Sanatorios de México, S.A. de C.V.

El Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios en la actualidad

Con el inicio del nuevo milenio, en el año 2000, el Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios y el Centro Comunitario organizaron la atención de los pacientes por clínicas según su trastorno: trastornos por adicciones, trastornos psicóticos y esquizofrenia, trastornos afectivos, trastornos orgánicos y trastornos varios. En agosto de 2003, el Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios incorporó la Clínica de Ansiedad y Depresión, bajo un modelo de atención de puertas abiertas, con un espacio exclusivo para este tipo de trastornos en un área diseñada para tal efecto y solo destinada a la población del servicio particular.

El resto de las clínicas continuaron compartiendo los espacios o aéreas comunes indistintamente del diagnóstico o servicio. En la actualidad, el Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios continúa trabajando bajo este modelo de atención, sin embargo, la demanda de atención por parte de los pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social representa aproximadamente 85 % o más del total de pacientes ingresados al Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios,*** lo que no ha permitido al Centro Comunitario de Salud Mental continuar con dicho modelo de atención.

En 2004, el Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios, a casi 100 años de su fundación, logró que el Consejo de Salubridad General certificara a la institución en el periodo comprendido entre el 8 de diciembre de 2004 y el 9 de diciembre de 2007, con base en el Programa Nacional para Certificación de Establecimientos de Atención Médica.

En la historia reciente del Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios destaca la designación como hospital escuela ante la Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos en Salud en el marco del XXXVI Examen Nacional de Residencias Médicas, en octubre de 2012.

En la actualidad, el Centro Comunitario de Salud Mental ofrece atención de tercer nivel en el área de psiquiatría mediante el servicio subrogado en el Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios, para lo cual arrenda un área exclusiva de consultorios y oficinas para su personal médico y administrativo, quienes proporcionan atención a los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, que comparten las áreas de hospitalización con particulares y derechohabientes

***Tomado de una muestra de 3890 pacientes ingresados al Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios, 1 de enero al 29 de diciembre de 2010.

de otros organismos como el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Petróleos Mexicanos y el Instituto de Pensiones del Estado de Jalisco.

Hoy, como hace 100 años, el Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios (figura 2) es un hospital horizontal que mantiene grandes patios, jardines amplios y cuidados, lo cual da una sensación apacible, un valor agregado al cuidado de la salud mental. El futuro del Hospital Psiquiátrico San Juan de Dios y el de su orden religiosa, al igual que hace un siglo, parecen estar estrechamente ligados, pues con el cierre en los últimos años de la Clínica San Rafael en la Ciudad de México y Nuestra Señora de Guadalupe en Cholula, Puebla, es el primero y el único sobreviviente en nuestro país de estas tres instituciones hermanas.

Declaración de conflicto de interés: el autor ha completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Sacristán MC. Historiografía de la locura y de la psiquiatría en México. De la hagiografía a la historia posmoderna. Frenia Rev Hist Psiq. 2005;5(1):9-33.
2. Farfán-Campos C. Ponciano Tenorio Montes (1912-1963): pionero de la psiquiatría en Michoacán y fundador del hospital psiquiátrico de Morelia. Tzintzun. Revista de Estudios Históricos [en línea] 2007;46:89-128.
3. Ríos-Molina A. La locura en el México posrevolucionario: el Manicomio La Castañeda y la profesionalización de la psiquiatría, 1920-1944. Históricas: Boletín del Instituto de Investigaciones Históricas, UNAM [en línea]. 2009;84:28-35.
4. Calderón-Narváez G. Notas para la historia del Manicomio General de México, década de los 40's. Arch Neurociencias [en línea]. 1996;1(3):198-207.
5. Viqueira C. Los hospitales para locos e "inocentes" en Hispanoamérica y sus antecedentes españoles. Rev Esp Antropol [en línea]. 1970;5:341-383.
6. Fajardo-Ortiz G, Salcedo-Álvarez RA. El primer hospital de América para enajenados que estuvo en la Nueva España se denominó San Hipólito. Hist Med [en línea]. 2009;2(1).
7. Guerrero-Villa G. El Hospital del Divino Salvador para Mujeres Dementes. Boletín de Monumentos Históricos [en línea]. 2008;2:141-152
8. Jiménez-Olivares E. Hospital El Divino Salvador para Mujeres Dementes. Cir Ciruj. 1996;64(6):175-178.
9. Rojas-Malpica C, De la Portilla-Geada N, Villaseñor-Bayardo SJ. Historiografía de la psiquiatría latinoamericana. Invest Salud. 2002;4(3):173-182.
10. Dante-Orellana S. Ecuador. Salud, historia y cultura de América. Contribución a la práctica sanitaria a finales de siglo y milenio. Abya-Yala [revista electrónica].1997. p. 103
11. García-Fernández E. Salud y muerte en el conjunto de Belén. Espiral Estudios sobre Estado y Sociedad [en línea]. 2009;16(46):173-203. Disponible en pperiod/espiral/espiralpdf/espiral46/sociedad2.pdf
12. Martin-Martín A.B. Los betlemitas y el nuevo Hospital Real de San Miguel de Guadalajara (Nueva Galicia), 1706-1794. Temas Americanistas [en línea]. 2004;(17):38-57.
13. Morán-González LR. Reseña de "El manicomio del Hospital Real de San Miguel de Belén Guadalajara", de Alejandro Ramos Escobedo. Invest Salud [en línea]. 2006;8(3):201-203.
14. Secretaría de Salud. Programa de Acción en Salud Mental. Análisis de la Problemática de la Salud Mental en México. Primera parte. México: Secretaría de Salud; 2001.
15. Calderón-Narváez G. La psiquiatría en México. Principios del siglo XX (1900-1950). Arch Neurocienc [en línea]. 1996;1(1):27-34.
16. Sacristán MC. La contribución de La Castañeda a la profesionalización de la psiquiatría mexicana, 1910-1968. Salud Mental [en línea]. 2010;33(6):473-80.
17. Ramos-de Viesca MB, Viesca C. El proyecto y la construcción del Manicomio General de la Castañeda. Salud Mental [en línea]. 1998;21(3):19-25.
18. Fajardo-Ortiz G, López-Ramírez E. Perfil histórico del Sanatorio Psiquiátrico Nuestra Señora de Guadalupe (1910-2009). Cholula, Puebla. Rev Fac Med UNAM [en línea]. 2009;52(5).
19. Sacristán M.C. Reformando la asistencia psiquiátrica en México. La Granja de San Pedro del Monte: los primeros años de una institución modelo, 1946-1948. Salud Mental [en línea]. 2003;26(3)_57-65.
20. Valle MA, Villavicencio-Flores ME, Muñoz-de la Torre A, Lemus-García A, Vega-López MG, González-Pérez GJ. La beneficencia y la asistencia de la salud en Guadalajara. Inv Salud [en línea]. 2006;3:177-84.
21. Ortega-Lázaro L. Para la Historia de la orden hospitalaria de San Juan de Dios en Hispanoamérica y Filipinas. Madrid, España: Secretariado Permanente Interprovincial, Hermanos de San Juan de Dios; 1992.
22. García-Carmona O. Una centenaria casa de salud para enfermos enajenados en Zapopan. En: Anadón-Martínez J, editor. Cien años de historia y hospitalidad. México: 2005. p, 90-158.
23. Vázquez-Carmona A. Reseña de "Apuntes para la historia de la Orden Hospitalaria de San Juan de Dios en la Nueva España-México, 1604-2004", de Solange-Alberro. Tzintzun. Revista de Estudios Históricos [en línea]. 2006;(44):127-132.
24. Cruz MS. Los hospitales en la Ciudad de México: de la caridad cristiana a la seguridad social. Sociológica [en línea] 1987;4:103-20.
25. Villaseñor-Bayardo S. Voces de la psiquiatría. Los precursores. México: Universidad de Guadalajara; 2006. Texto libre en http://www.apalweb.org/docs/voces.pdf

Estudio topográfico-médico sobre el ayate de la virgen de Guadalupe

Escrito inédito de un sabio novohispano

María Luisa Rodríguez-Sala[a]

Topographical-medical study on the Virgin of Guadalupe's *ayate*. Unpublished paper from a New Spanish sage

In the context of medical studies, the topographic aspect (a study about the special circumstances that contributes to the beginning, develop, and ending of diseases belonging to a country) acquired particular significance in New Spain through the work of Diego Cisneros (1618). Juan de Melgarejo, professor, protophysician, priest, and author of two medical writings, continued with the work of Cisneros. The one that concerns us in this paper is called *Parecer que ejecutó el Dr. D. Juan de Melgarejo por mandato de su Santidad y orden del Proto Medicato sobre la incorrupción del Ayate de María Santísima de Guadalupe, por los años de 1666.* This text remained unpublished and it is closely related to the line of Melgarejo's works on the Virgin of Guadalupe. In this work he analyzes the ayate (cloak) of Juan Diego from a topographic perspective inserted in theoretical and experimental aspects of the hippocratical-galenic slope that prevailed in the medicine perspective of the Baroque New Spain. This research includes aspects on the university education of the author and regarding his tasks as protophysician, one of which was, precisely, the development of the Guadalupean manuscript. All the sources we have used are original. They come from México's General Archive of the Nation, and they all were interpreted by the author. They show the training given by doctors at the Royal and Pontifical University of Mexico and the link between this and the tasks of the Royal Protomedicato Tribunal.

Keywords	Palabras clave
History of medicine	Historia de la medicina
History, 17th Century	Historia del siglo XVII

Recibido: 31/10/2013 **Aceptado:** 27/01/2014

Entre los doctores en medicina que nacieron, se formaron y ejercieron en la Nueva España a mediados del siglo del barroco, Juan de Melgarejo destaca por sus aportaciones a la docencia y dos trabajos publicados.

Hasta el momento, en la historiografía de la medicina novohispana se conocía solamente uno de sus escritos inserto en el del también doctor Juan de Torres Moreno,[1] el cual se imprimió en ocho hojas de texto y estaba acompañado de los informes de Juan de Melgarejo y José Díaz Brisuela, fechados el 26 de mayo del mismo año.[2]

La segunda de sus obras había quedado olvidada entre la enorme riqueza de documentos que resguarda el Archivo General de la Nación de México. Si bien esta obra, escrita en 1666, no tiene una estricta vinculación médica, constituye un claro ejemplo de los intereses de algunos médicos de la rica etapa barroca novohispana. Lleva el interesante título *Parecer que ejecutó el Dr. D. Juan de Melgarejo por mandato de su Santidad y orden del Proto Medicato sobre la incorrupción del Ayate de María Santísima de Guadalupe, por los años de 1666*.[3]

Esta obra, por su estructura, se inscribe en la corriente de la topografía médica, entendida como el estudio detenido de las circunstancias especiales que contribuyen al desarrollo, curso y desenlace de las enfermedades propias de un país. El autor se ancla en el análisis del sitio en que se localizaba la ermita guadalupana y busca determinar sus cualidades geográficas, aire y temperamento, para explicar la incorruptibilidad de la imagen de la Virgen de Guadalupe. Consideramos que constituye un adelanto de la vocación religiosa del autor, que años más adelante concretaría al solicitar las sagradas órdenes.

En este trabajo se describe la trayectoria académica del médico doctor, su formación profesional, su ejercicio como catedrático y, como consecuencia de esta faceta, su tarea como miembro del Real Tribunal del Protomedicato.[4] Se hace énfasis en el segundo de sus dos escritos, hasta ahora inédito y que glosamos y analizamos aquí.

Formación universitaria

Juan de Melgarejo fue natural de la ciudad de México, donde nació hacia los últimos años de la segunda

[a]Instituto de Investigaciones Sociales, Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal, México

Comunicación con: María Luisa Rodríguez-Sala
Teléfonos: (55) 5622 7556; y (55) 5622 7557
Correo electrónico: rsala@sociales.unam.mx

Resumen

En el marco de los estudios médicos, la vertiente topográfica (estudio detenido de las circunstancias especiales que contribuyen al desarrollo, curso y desenlace de las enfermedades propias de un país) adquirió especial relevancia en la Nueva España a partir de la obra de Diego Cisneros (1618). Un continuador de ella fue el doctor Juan de Melgarejo, catedrático, protomédico, sacerdote y autor de dos escritos médicos. El texto al que se hace referencia en este artículo, denominado *Parecer que ejecutó el Dr. D. Juan de Melgarejo por mandato de su Santidad y orden del Proto Medicato sobre la incorrupción del Ayate de María Santísima de Guadalupe, por los años de 1666*, había permanecido inédito y está estrechamente relacionado con la línea de trabajos guadalupanos de Juan de Melgarejo. En él analiza el ayate de la imagen guadalupana desde una perspectiva médico-topográfica inserta en aspectos teóricos y experimentales, en la vertiente hipocrática-galénica que prevalecía en la medicina novohispana del barroco. La presente investigación incluye los aspectos de la formación universitaria del autor y de sus tareas como protomédico, una de las cuales fue la elaboración del escrito guadalupano. Las fuentes a las que se recurrió son todas originales, proceden de los fondos del Archivo General de la Nación de México, y fueron interpretadas por la autora. En esas fuentes se describe cómo se llevaba a cabo la formación de los médicos en la Real y Pontificia Universidad de México y la vinculación entre ella y las tareas del Real Tribunal del Protomedicato.

década del siglo XVII. Después de haber sido graduado bachiller en artes, requisito indispensable para matricularse en alguna de las facultades de la Real y Pontificia Universidad de México, se inscribió para el primer curso de medicina el 19 de febrero de 1634. Continuó los siguientes tres cursos en periodos sucesivos, como se estipulaba en el estatuto universitario; concluyó el tercero el 1 de julio de 1636 y solicitó se le eximiera del cuarto, lo que se le concedió.

Cuando aún era estudiante fue testigo del examen de bachiller de su compañero de estudios, Juan de Reyes, en 1642. Junto con Diego Magaña, testimonió en relación con la lectura de las 10 lecciones sabatinas.[4] Él mismo leyó también sus 10 lecciones y estuvo listo para presentar su examen de bachiller en medicina el 4 de julio de 1636. Fueron sus examinadores los señores doctores Diego de los Ríos, Rodrigo Muñoz, Francisco de Urieta, Andrés Fernández, Sebastián de Castro, Gerónimo Ortiz, Gonzalo Rodríguez Gallardo y el maestro Sebastián de la Peña, por catedrático de artes. Lo aprobaron *nemine* discrepante (sin oposición alguna).[5]

Como era la costumbre, el futuro licenciado y doctor pasó a ejercer su práctica médica y, sin duda, otras actividades de las cuales no tenemos noticia. El 6 de julio de 1643 inició el proceso para obtener los dos grados superiores, el de licenciado y el de doctor. Informó que había concluido tres años de práctica y, por lo tanto, solicitaba fuera admitido su escrito titulado *Repetición*, para graduarse como licenciado en medicina. Las autoridades universitarias lo citaron el domingo 12 de ese mismo mes para sostener ese acto antes del examen como licenciado. Ese día, en la sala de actos de la Universidad leyó su documento sobre el Aforismo 15 del Libro Segundo de la obra *Aphorismos*, de Hipócrates. Escucharon su exposición el secretario de la Universidad y los médicos doctores Cristóbal Hidalgo y Vendabal, decano de la Facultad de Medicina, Rodrigo Muñoz, Gerónimo Ortiz, Diego Rodríguez Campos,

DOMINO NOBILISSIMO
D. ANDREÆ GOMEZ
DE MORA, FIRMISSIMÆ ÆQVITATIS
columne, prudentię mirę, & litterarum omnium
BACCALAVRVS IOANNES DE MELGAREJO.
ILLVSTRISSIME SENATOR.
EX TEXTV RELEGENDO
Qvę longo tempore consuęta sunt, & si deteriora sint in-
Vniuersum non est verum senes à mutatione consuetudinis
Consuetudo que ex rerum vsu permanet, & modi quidam
Propugnabuntur (Deo duce, & immaculata Maria ductrice)

Figura 1 Portada de las *Repeticiones*, de Juan de Melgarejo, en un bello formato típicamente barroco

Sebastián de Castro, Alonso Ossorio y Juan de los Ríos. El sustentante expuso durante una "hora de ampolleta" (tiempo que transcurre desde el momento en que la arenisca del reloj de arena comienza a caer del receptáculo o bulbo superior al inferior, hasta que termina de hacerlo) hasta que se le indicó que concluyera. Le arguyeron algunos de los doctores presentes, a quienes respondió. El acto se dio por finalizado y se pidió al secretario que tomara nota del mismo. El sustentante mandó imprimir estas *Repeticiones* (figura 1).[6]

Una vez presentada su *Repetición*, el bachiller Melgarejo pidió se abrieran los edictos para sustentar

el examen de licenciado; así se hizo y pasado el tiempo que se estipulo, se le solicitó que entregara las propinas y se le fijó el sábado 18 del mes de julio para presentarse a la asignación de puntos para su examen. Ese día, en la Sala de Cabildos de la Iglesia Catedral, se reunieron algunos catedráticos de medicina y autoridades universitarias con el futuro licenciado y se llevó a cabo la ceremonia de apertura de puntos. Después de concluida la misa del Espíritu Santo, el cancelario pidió a un muchacho, como era costumbre, que en primer lugar abriera el libro de *Aphorismos* de Hipócrates para determinar la primera asignación. Así se hizo y al azar quedó seleccionada la parte del Libro Primero, Aforismo 24, hasta el Libro Segundo, Aforismo Primero. En segundo y tercer lugar se seleccionaron al azar, el Libro Segundo y Tercero del Aforismo 26 hasta el 31, y, en tercer lugar el Libro Tercero desde el Aforismo 16 hasta el 21. Se pidió a Juan de Melgarejo que eligiera uno de los tres puntos asignados; Melgarejo señaló que el primero y el maestrescuela procedió a asignarle el Aforismo 24 para que desarrollara su primera asignación.

Para la segunda asignación, se procedió a realizar la misma selección, pero, como era usual, en las *fenes* de Avicena. El primer punto correspondió al Libro Primero, *fen* primera, doctrina cuarta, capítulo tercero; en segundo lugar, el Libro Cuarto, *fen* primera, tratado tercero, desde el capítulo tercero hasta el sexto; y, en tercer lugar, el Libro Cuarto, *fen* primera, tratado segundo desde el capítulo séptimo hasta el final del mismo. De nuevo se pidió a Melgarejo que eligiera el punto, quien indicó que prefería el primero y en él, el maestrescuela le señaló el capítulo tercero del Libro Primero, *fen* primera, para desarrollar esa segunda asignación. De inmediato se le informó al sustentante que disponía de una hora para hacer llegar a los doctores las conclusiones que leería al día siguiente.

El domingo, en la Sala de Cabildos de la Catedral, hacia las 19:00 horas, Juan de Melgarejo se presentó al examen de los puntos que el día anterior le habían sido señalados. Estuvieron presentes autoridades de la Catedral y doctores de la Universidad: Cristóbal Hidalgo Vendabal, decano de la Universidad de Medicina, y Rodrigo Muñoz, Francisco de Urieta, Diego Rodríguez Campos, Sebastián de Casto, Gerónimo Ortiz, Alonso Fernández Ossorio, Nicolás de Alemán, Pedro Monroy, Juan de los Ríos Zavala, Diego Magaña y Francisco del Toro.

El examinado fue interrogado por algunos de los doctores presentes; el sustentante dio respuesta por espacio de una "hora de ampolleta" hasta que se le solicitó terminar. Se le pidió que abandonara la sala y los examinadores procedieron a emitir su voto en una urna previamente revisada, para constatar que estuviera vacía. Cada doctor recibió dos letras de cobre: la *A*, de aprobado, y la *R*, de reprobado. Conforme a su antigüedad, pasaron a depositar su voto. Una vez concluida esta parte de la ceremonia, se abrió la urna y se contaron 15 votos aprobatorios, con lo cual el sustentante fue aprobado *nemine discrepante* y se le preguntó cuándo estaba dispuesto a recibir el grado de licenciado en la facultad de medicina. Se fijó el día siguiente para el otorgamiento del grado.

El 20 de julio, el sustentante y sus examinadores se presentaron en el mismo lugar, aproximadamente a las 11:00 horas. Frente al altar mayor, Juan de Melgarejo pidió al maestrescuela, mediante una breve oración latina, le diese el grado. Procedió de inmediato a profesar la fe, jurar el estatuto y defender la doctrina de la Limpia Concepción de Nuestra Señora la Virgen María concebida sin pecado original. La autoridad le respondió que dado que había sido aprobado, le confería el grado de licenciado en la Facultad de Medicina *autoritate appostolica et regia que fungebanur*, y le comunicaba que podía pedir el grado de doctor y que tenía los privilegios de licenciado.

De inmediato, Melgarejo presentó la solicitud para recibir el grado de doctor en la Facultad de Medicina y para que se procediera a colocar los edictos correspondientes. Así se hizo y al no haber oposición alguna, el futuro doctor solicitó que se le fijara el sábado en la tarde del 8 de agosto para "el paseo" y el domingo siguiente para recibir el grado de doctor en la Santa Iglesia Catedral. Esta petición fue aceptada por el secretario de la Universidad, quien ordenó se citará a los doctores y miembros del claustro para que acudieran a los paseos y pompas como lo establecía el estatuto.

El día 9 de agosto, después de "los paseos y pompas" y el vejamen, se procedió al otorgamiento del grado de doctor en el "teatro" que para el efecto se había levantado en la Catedral. A las 11:00 horas se reunieron las autoridades universitarias, entre ellas el rector, decano de medicina, el doctor Cristóbal Hidalgo y Vendabal, varios doctores y maestros de otras facultades y los de medicina que habían participado en el examen de licenciado.

Melgarejo expuso el documento titulado *Conclusiones*, cuya portada llevaba impresa. En primer lugar le arguyó el rector; en segundo, el doctor Juan de los Ríos Zavala; y en tercer lugar, el bachiller en medicina Juan de Torres Moreno. Les respondió a todos y después pidió al cancelario le mandase dar las insignias de dicho grado, el cual lo remitió al decano, doctor Hidalgo y Vendabal, quien le dio el anillo, un libro y le ciñó una espada y por mano de don Gabriel de Rojas, alcalde ordinario de la Ciudad de México, se le calzó unas espuelas.

También se le dio posesión de la cátedra y el nuevo doctor pasó a profesar la fe, juró los estatutos y defender la doctrina de la Limpia Concepción y pidió al

cancelario le diera el grado. Esta autoridad le respondió y le dijo que *autoritate appostolica et regia qua fungebanur* le creaba como doctor en la Facultad de Medicina y le daba licencia para regir cátedras de propiedad, dar grados de bachiller y examinar a tales; se declaró que se le debían reconocer los privilegios de su nuevo grado.

La ceremonia concluyó con abrazos y expresión de agradecimiento por parte del sustentante a todos los miembros del claustro. Este documento de otorgamiento, como el de licenciado, llevan la firma del secretario de la Universidad, Cristóbal Bernardo de la Plaza.[7] Melgarejo, como era usual, imprimió la portada de sus *Conclusiones* (figura 2).[8] En ella encontramos que las dedicó a San Agustín y que va orlada con el escudo de la orden de los recoletos agustinos. El tema está vinculado con aspectos cardiológicos relativos al movimiento del corazón de Cristo. La impresión se realizó en la imprenta de Juan Ruiz en la Ciudad de México y lleva la fecha del 6 de agosto de 1643.

Catedrático y protomédico

Un mes antes de graduarse de licenciado, Melgarejo concursó para la cátedra vacante de Vísperas de Medicina, que había dejado libre el doctor Francisco de Urieta; sin embargo, en virtud de la bula del papa Martino V, en la cual se había dispuesto que no fueran admitidos en las oposiciones de cátedras los bachilleres con doctores y que ya se había aplicado en la provisión de la Cátedra de Filosofía, se excluyó a los bachilleres Juan de Melgarejo y a sus colegas Bernardo Navarro, Lucas de Cárdenas, Pedro de Ocaña y Juan de Mesa. La cátedra fue adjudicada temporalmente por cuatro años al maestro José del Prado, quien la tomó el 8 de junio. Juan de Melgarejo no quedó conforme y apeló sin éxito esta decisión, ya que la decisión de las autoridades universitarias se mantuvo por auto del rector y de los consiliarios.[9]

Poco después de graduarse como doctor en medicina, el 14 de agosto de 1643, Melgarejo se vio favorecido con el cargo de protomédico de manos del virrey, marqués de Salvatierra. Se le otorgó en sustitución del doctor Manuel de Sosa, quien había regresado a Castilla. Se le asignó un salario de 7 mil maravedíes. En esa época, los nombramientos de protomédicos eran atribución del virrey, si bien requerían la confirmación real. El cargo estaba unido al de catedrático de Prima, que recibía el de protomédico a perpetuidad, pero el virrey era el comisionado de darlo a una persona de aprobación y experiencia. Para ese momento, como se establece en su nombramiento, Melgarejo era catedrático de Método de Medicina en la Universidad y en sustitución de la de Prima en la misma facultad.

Ese mismo día, Melgarejo hizo el juramento de rigor y satisfizo el derecho de la media anata (impuesto que se pagaba por el ingreso de cualquier beneficio eclesiástico, pensión o empleo) y se presentó en el Protomedicato ante los protomédicos doctores Cristóbal Hidalgo y Vendabal, decano de la Facultad de Medicina, y Pedro de los Arcos Monroy, quienes al examinarlo constataron que podía ejercer el cargo de protomédico y pidieron se asentara en los libros del Tribunal, lo cual se hizo y se procedió a firmar la comparecencia.[10] Esta designación señala claramente la buena posición social y política de Melgarejo, y, sin duda, también su buen desempeño como catedrático.

Permaneció en este cargo durante los siguientes años, ya que para el 16 de mayo de 1647 solicitó al rey la confirmación de su título y se le concedió con el antecedente de haberlo hecho un año antes. Sin embargo, este nombramiento fue rechazado por el fiscal, quien argumentó que no se ajustaba a la cédula real de 1646. Coincidió en el Protomedicato con los doctores Pedro de los Arcos Monroy y Francisco del Toro, quienes habían sido médicos de los virreyes marqués de Mancera y conde de Salvatierra, respec-

Diuo Augustino
DOCTORVM MAX.
SAPIENTIA CHERVB. OMNIPOTENTIS DILECTIONE SERAPH. ECCLESIÆ STABILITATE COLVMNÆ, EREMITICÆ RELIGIONIS VIRTVTVM, ET LITERARVM EMPORII, FVNDATORI, AVREO PROPAGENTIS ANTIQVAMARACVLO.
LICENTIATVS IN MEDICA FACVLTATE
IOANNES DE MELGAREJO
INDICEM SVI SACRAT AMORIS
T. DOCTORALE.
PRIMVS MOTVS
cordis Christi Dñi nostri dilatatio,
non compressio fuit.
ENODABITVR IN ALMA
MEXICI METROPOLITANA ECCLESIA, (DEITATIS irrediante lumine, immaculata MARIA parricinante Deifica) decorius exhibebit titulum D. D. CHRISTOPHORO HYDALGO, ALEN. DAVAL, CABEÇA de VACA, Doctore Spectatissimo, Excellentissimi Proto-regis à consilio Medico, intra decretorie, & sphaeritides Gibrinogie criticis diuinis insignit moderatore, totius nouæ Orbis Protomedicatus pegide solertissimo.
Die 6. Mensis Sinodalis hora solita.
Cum licentia Dñi Rectoris Iuntæ Academicæ.
MEXICI Apud Iuanem Ruyz. Anno 1643.

Figura 2 Portada de las *Conclusiones* doctorales, de Juan de Melgarejo

tivamente, lo que confirma la fuerte injerencia de los virreyes en estos nombramientos.

Desconocemos si Melgarejo continuó en la Universidad, es probable que lo haya hecho como uno de sus doctores, pero no como catedrático, ya que no tenemos noticia alguna de su presencia en otras cátedras universitarias.

La última referencia a este personaje es una nota en la cual se asienta que para 1675 solicitó permiso para recibir las sagradas órdenes. No se tiene noticias de que se le haya concedido, pero no hay motivos para dudarlo; de tal forma, con seguridad el doctor en medicina se convirtió en sacerdote en sus años mayores, y como tal debió tener dos opciones: dejar de lado la profesión médica o recibir licencia papal para seguir ejerciéndola. No se dispone de información al respecto.

Su tarea como autor

Cuando Melgarejo era aún protomédico, en mayo de 1677 escribió un breve informe sobre el trigo blanquillo, que se añadió al del presidente del Tribunal del Protomedicato, Juan de Torres Moreno y al del doctor en medicina José Díaz Brizuela. El trabajo lleva el título *Parecer del doctor Juan de Torres Moreno, catedrático jubilado de Prima de Medicina y presidente del Real Protomedicato de esta Nueva España acerca del trigo blanquillo de la Puebla que su Exa. Ilustrísima mando experimentar este año de 1677*.

Se trata de un escrito de ocho folios y en él se analiza un problema de carácter agrícola-económico que se había dado en la región de Puebla: los agricultores habían cultivado una especie de trigo traído de España, "trigo blanco, pelón", que se empezó a cultivar en una hacienda de la provincia de Tepeaca. Con el tiempo, un agricultor lo introdujo en otras tierras y logró abundantes cosecha; lo propagó entre sus vecinos y fue tal la abundancia que fue posible almacenar buena cantidad de semilla. Lo anterior dio lugar a que otras especies se vieran reducidas y que mermaran las ganancias de otros agricultores, quienes se quejaron ante la Iglesia argumentando que los diezmos se reducirían y pronto se difundió la opinión de que el "trigo blanquillo" era perjudicial, semilla mala y venenosa. La Real Audiencia prohibió el cultivo de la especie y con ello se encareció de nuevo la adquisición del trigo.[11] Esta situación dio lugar a la consulta al Protomedicato y con ello a los trabajos de los protomédicos mencionados y que confirmaron esos rumores.

En 1692, el también médico Ambrosio Lima y Escalada dio a conocer un nuevo escrito que refrendaba los beneficios del "trigo blanquillo" y constituyó una respuesta a aquellas opiniones desfavorables de los protomédicos.[12]

El siguiente escrito de Melgarejo es el que ahora se da a conocer por primera ocasión. Está relacionado con el interés religioso del autor y da respuesta a una pregunta papal sobre la incorruptibilidad del ayate de la Virgen de Guadalupe. La respuesta le fue encomendada por el Protomedicato al doctor Melgarejo. Lo que el pontífice quiso saber quedó expuesto en la pregunta que se formuló así:[13]

> Digan y declaren la calidad y temperamento del Sitio y territorio en que se fabricó la dicha Ermita y Iglesia, en orden a ser seco y húmedo y convenientemente a qué se debe atribuir la conservación de dicha Santa Imagen y circunstancias que cada testigo pareciere en razón de ello, digan y den razón.

A partir de ella, el doctor Melgarejo buscó la respuesta y aclaró, desde el inicio del documento que, en realidad, el interés del pontífice contenía varias facetas y que por ello era necesario dividir las respuestas para mayor claridad. También aclara que la ermita comparte el mismo aire de la Ciudad de México y que para determinar el temperamento del sitio guadalupano era indispensable seguir las teorías de los príncipes de la medicina, Hipócrates y Galeno, y de otros pensadores que habían discurridos en temas de esa naturaleza. También señaló que en su discurso haría uso de la razón y la experiencia, tal como lo estableciera Galeno respecto a los medicamentos.

A partir de esta aclaración analiza los aspectos de ubicación, temperamento y otras características ambientales de la Ciudad de México, y consecuentemente, del sitio en el que se encontraba la ermita guadalupana.

A lo largo del texto, Melgarejo, en el clásico estilo académico, utiliza frecuentes citas en latín tomadas generalmente de Hipócrates y Galeno, para dar mayor énfasis a sus opiniones. Dedica varios folios a determinar el aire prevaleciente en el lugar y la influencia que tiene en la conservación, ya que esta depende de las cualidades de aquel. Busca discernir las cualidades propias o esenciales que constituyen el temperamento del lugar y evoca la forma de proceder de Galeno para determinarlo. Menciona el capítulo dos del *Simplici medicamenti facultat*, en el que Galeno determina de qué manera una cosa es cálida, fría, húmeda o seca e incluye una amplia cita en latín.

El argumento lo complementa con la mención de que para proceder adecuadamente al conocimiento, no solo de curaciones, sino de todas las cosas, se debe emplear, como lo establece Galeno, uno de los instrumentos que los médicos utilizan, el "analogismo": por similitud de una cosa a otra, se reconoce y se perfecciona la curación, y que para el conocimiento del temperamento de cualquier región se usa el mismo

analogismo, para lo cual no se requiere que lo que se compara sea igual en todos los aspectos, sino que basta que la mayor parte lo sea.

Melgarejo no deja pasar la conocida similitud que se empleó en los estudios sobre el temperamento de la Ciudad de México con lo que Hipócrates había establecido para la región de los facianos y la tropical, que el médico griego calificó de templada, que no es excesivamente caliente siempre ni excesivamente fría. De tal forma, Melgarejo establece que el sitio de la Ciudad de México es templado en su calor, y que el aire en la ermita era caliente y húmedo, según la opinión de quienes la conocían.

Más aún, Melgarejo amplía y establece que si bien se puede hablar de similitud entre la Ciudad de México y el sitio de la ermita, en las analogías se pueden dar también algunas diferencias accidentales que hacen variar sus cualidades.[14] Para dejarlas asentadas, Melgarejo propone describir adecuadamente el lugar en la que estaba establecida la ermita. Señala que el aire más frecuente que sopla sobre la ermita es el del Sur, sin embargo, recibe humedad de una laguna cercana. Indica que durante el crecimiento de las aguas, estas podían llegar hasta la misma ermita. Por estas razones, el suelo era "humedísimo", especialmente en su parte anterior, en tanto que hacia la parte posterior tenía otro tipo de suelo, que parecía un colchón sequísimo y de ahí en adelante la ermita estaba cercada de cerros montuosos y pedregosos con algunos minerales, donde no brotaban árboles, flores, plantas ni otras yerbas que se veían en las tierras húmedas.

De tal forma, Melgarejo describe que la ermita estaba situada en la parte baja de esos terrenos o isleta, lo que no permitía que circularan los aires calientes y secos, por lo que no se modificaba el temperamento que le proporcionaba la parte Sur, es decir, la humedad. La humedad se intensificaba por la presencia de un río cercano a la ermita, el cual se comunicaba y pasaba a la laguna y se hacía más intenso que en la propia ciudad.

De este primer punto analizado, el temperamento caliente y húmedo del sitio de la ermita, Melgarejo establece que no se le puede atribuir conservación alguna, por lo contrario, según Galeno, y que tales cualidades son favorecedoras de putrefacción. Sin embargo, esta no se presentaba en el ayate que se está estudiando, lo cual se prueba por el tacto y la vista que el propio médico había experimentado al haberlo inspeccionado. Expone que los atributos de los vestidos de la Virgen y sus facciones mantienen una viveza de colores y no reflejan el deterioro esperable por esa humedad y por la presencia de nitro en las aguas de la laguna. Concluye esta parte con la pregunta ¿Cómo esta materia está intacta? A lo que responde: esto excede al discurso y remite a más alta y superior causa.[15]

Melgarejo expone que en la parte posterior de la imagen, los colores están embebidos e incorporados en el material y que hay colores verdes finísimos, los cuales no se descubren en las ropas ni en los vestidos de la Divina Señora. El doctor-médico constata que hay diferencias en la materia en sus partes anterior y posterior; la primera es suave y blanda, que parece seda, y la posterior, áspera, dura y consistente.

Para concluir, Melgarejo confiesa que esas circunstancias escapan a su corto ingenio, que no alcanza a comprenderlas, ni tampoco por el temperamento, general y del aire, ni por los aspectos geográficos particulares, ni por el sitio y terruño en que concurren todos, ni por el examen físico del ayate: "ni experiencia, ni vista hecha, hay causa natural de la conservación que hasta hoy se halla en dicha materia, su incorruptibilidad y perseverancia, pues inquiridas todas, más parece concurrir con oposición a lo contrario". El escrito está fechado el 28 de marzo de 1668 y en el documento no aparece su firma.[16]

Reflexiones adicionales

El trabajo de Melgarejo que hemos glosado se inserta en la tradición guadalupana, en la primera etapa de intensificación del culto, la que David Brading sitúa entre 1648 y 1747.[17] Precisamente en esa primera data, el teólogo Miguel Sánchez recuperó el culto guadalupano, hasta entonces disperso, escribió una historia plena de mito y la difundió, de tal forma que ha prevalecido hasta el presente, gracias a su continuado uso en los sermones y prédicas.[18]

Fue así como durante la segunda mitad del XVII, el culto guadalupano se extendió enormemente, el dinero fluyó a la ermita y para 1663 el canónigo de la Iglesia Catedral de la Ciudad de México, don Francisco de Siles, devoto guadalupano, solicitó a Roma la concesión de tres privilegios litúrgicos en honor de la Virgen del Tepeyac: misa propia con texto alusivo a las apariciones y estampación de la imagen, oficio divino propio y precepto de oír misa el 12 de diciembre como nueva fecha para conmemorar las apariciones (hasta entonces era el 8 de septiembre).

La Sagrada Congregación de Ritos, con su acostumbrado rigor, exigió que la petición fuera acompañada de *Informaciones* legalizadas y notariales. Se envió un detallado cuestionario para ser sometido a creyentes, entre ellos los indígenas más viejos del poblado de Cuautitlán. Las *Informaciones* fueron realizadas con gran rigor, el cuestionario de nueve preguntas fue respondido bajo estricto juramento por un total de 21 testigos, entre ellos ocho indígenas y varios sacerdotes y algunos laicos, todos ellos de edad avanzada, incluida una indígena que dijo tener más de

100 años. Entre los sacerdotes participantes figuraba, si bien no como testigo directo, Luis Becerra Tanco, hombre de ciencia y uno de los primeros historiadores guadalupanos, quien rindió un informe detallado que culminó la ronda de testimonios. Después de su escrito, los encargados de elaborar las *Informaciones*, especialmente Francisco de Siles, pidieron al Real Tribunal del Protomedicato que sus miembros examinaran directamente la imagen, así como también a un grupo de los mejores pintores del momento.[19]

Es aquí donde se inserta el *Parecer* del doctor-médico Melgarejo. Si bien los estudiosos de las *Informaciones* mencionan a los tres protomédicos del momento: los doctores Luis [Lucas] Cárdenas Soto (catedrático de Prima de Medicina), Gerónimo Ortiz (decano de la Facultad de Medicina y catedrático de Vísperas de Medicina) y Juan de Melgarejo, solo se conoce el *Parecer* de este último. Existen las posibilidades de que los tres hubieran examinado la imagen y que solo Melgarejo redactara un escrito, o bien, que los otros informes se hayan perdido.

A los hombres de ciencia del Protomedicato se les planteó la pregunta del pontífice romano para que, a partir de ella, rindieran su opinión. La razón de que la inquietud papal y de las autoridades locales se haya centrado en el ayate guadalupano se debe a que fueron la imagen y sus reproducciones las que contribuyeron al fomento del culto. Como ha demostrado la historiadora Alicia Mayer, una de las características de la contrarreforma religiosa fue la insistencia en el empleo de imágenes, pinturas y representaciones. Este movimiento dio impulso a la transmisión visual y oral de los valores católicos, en contraposición a lo que la reforma luterana había condenado.

Específicamente durante el barroco novohispano, la predilección por el lenguaje simbólico, alegórico y emblemático contribuyó a difundir las imágenes religiosas, en especial la guadalupana, llena de símbolos y alegorías. Si bien la profusión de reproducciones fue muy elevada, los textos alusivos no lo fueron tanto, probablemente debido a que la riqueza simbólica de la imagen permitía, especialmente a los estudiosos, descifrar el contenido religioso y emplearlo en sus sermones.

En este contexto de la importancia de lo visual en lo religioso, la imagen ocupó un lugar central y en el caso de la del Tepeyac, el creciente auge en su culto y veneración explica el requerimiento de un análisis más estricto de uno de sus aspectos. Durante el siglo XVI no se realizaron reproducciones de la imagen original, la primera la pintó Baltasar de Echave Orio en 1606 y la segunda fue un grabado de Samuel Stradanus, realizado aproximadamente en 1615. El famoso pintor novohispano, Juan de Correa, homónimo y pariente del distinguido cirujano de esa misma centuria, años después pintó otra.[17]

Si bien se realizaron pinturas y las imágenes se difundieron ampliamente entre los habitantes de la Nueva España,[20] al parecer no se había realizado ningún estudio teórico y experimental de la imagen y menos de la tela en la que se encuentra, el ayate, como se le denomina en la misma pregunta papal, anterior al que se encomendó a los protomédicos y al que dio respuesta Juan de Melgarejo. Podemos aventurar que constituye el primer acercamiento a una valoración científica. El doctor-médico la realizó con los instrumentos de que disponía y que claramente menciona: la razón y la experiencia.

Como interpretación de la glosa sobre el escrito de Melgarejo, destaca el adecuado manejo de los clásicos por parte del autor, lo cual era de esperar ya que su estudio predominaba aún en la enseñanza médica de la segunda mitad del siglo XVII, y, especialmente, su conocimiento y reconocimiento al trabajo de su antecesor, don Diego Cisneros,[21] a quien menciona expresamente cuando expone las características del sitio en el cual está situada la Ciudad de México y, consecuentemente, la ermita de Guadalupe.[22] Recordemos que el doctor Cisneros publicó en la capital novohispana su obra *Sitio, naturaleza y propiedades de la Ciudad de México en 1618*, dedicada a la exploración de una topografía médica que iniciara Hipócrates en *Sobre los aires, aguas y lugares*. Melgarejo se inspira y apoya en Cisneros, con lo que hace patente una continuidad, una línea de conocimiento presente en la academia mexicana. Cisneros, como Melgarejo, fueron miembros de la Real Universidad de México y el doctor-médico de la segunda mitad del siglo barroco guardaba una indudable vinculación con su antecesor, quien, formado en la Universidad de Alcalá de Henares, incorporó su título peninsular en la universidad mexicana.

Ambos se preocuparon por determinar las características geográfico-ambientales de los sitios que estudiaron: Cisneros, con un magnífico manejo de la teoría y la experiencia en un ámbito geográfico amplio; Melgarejo, con un acertado enfoque a un espacio limitado. El segundo determinó la situación del aire que predominaba sobre la ermita guadalupana y las características del suelo en donde se había levantado. Descritos ambos, concluyó que a pesar de las condiciones geográficas adversas y proclives a la descomposición de la materia, la imagen guadalupana se conservaba incorrupta, mantenía la viveza de sus colores y el tejido, o ayate, era sorprendentemente consistente: suave y liso como la seda en su parte anterior y áspero y poco delicado en su posterior, pero ambos libres de daño material.

Como creyente que era, como sacerdote que llegaría a ser y como miembro de una sociedad altamente religiosa, aceptó que su corto entendimiento no le permitía explicar ni entender ese estado de la materia que conoció, revisó y tocó en la exploración que se pidió a los protomédicos.

En la presente investigación exponemos los resultados como el autor los entregó. Los muchos estudios que posteriormente se han realizado dan cuenta del interés que los hombres de Iglesia y los de ciencia han demostrado hacia la imagen guadalupana, y que en el caso que nos ocupa se inserta en el estudio del aspecto topográfico del sitio en que se alojaba y aloja la imagen. Adicionalmente, da cuenta de los diversos intereses que prevalecían en la vida profesional de un doctor en medicina de la rica etapa barroca de la historia de esa disciplina científica.

Declaración de conflicto de interés: la autora ha completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Parecer del doctor Juan de Torres Moreno, catedrático jubilado de Prima de Medicina y Presidente del Real Protomedicato desta Nueva España acerca del trigo blanquillo de la Puebla, que su Exa. Ilustrísima mando experimenta este año de 1677. México.
2. León N. Apuntes para la historia de la enseñanza y ejercicio de la medicina en México desde la conquinta hispana hasta el año de 1833. Gac Med Mex. 1915;10:466-89.
3. Sin título. Archivo General de la Nación de México (AGNM) [Ramo Historia], volumen 1, folios 224r.-236v.
4. Los médicos en la Nueva España y los primeros años de la República. Archivo General de la Nación de México [Ramo Universidad], volumen 280, expediente 13.
5. Sin título. Archivo General de la Nación de México [Ramo Universidad], volumen 280, expediente 2.
6. Sin título. Archivo General de la Nación de México [Ramo Universidad], volumen 284, folio 698r.
7. Sin título. Archivo General de la Nación de México [Ramo Universidad], volumen 284, folios 695-707.
8. Sin título. Archivo General de la Nación de México [Ramo Universidad], volumen 284, folio 706.
9. De la Plaza y Jaen CB. Crónica de la Real y Pontificia Universidad de México. México: UNAM; 1931.
10. Archivo General de Indias, México, 36, N. 20
11. León N. Academia Nacional de Medicina. Trabajos de concurso: Los precursores de la literatura médica mexicana en los siglos XVI, XVII, XVIII y primer tercio del siglo XIX (hasta 1833) [y otros artículos]. Gac Med Mex. 1916:40-41.
12. Lima y Escalada A. Spicilegio de la calidad y utilidad del trigo que comúnmente llaman blanquillo, con respuestas a las razones que los protho-médicos desta corte alegaron contra él. México, por Calderón, 1692. En: León N. Trabajos de concurso: Los precursores de la literatura médica mexicana en los siglos XVI, XVII, XVIII y primer tercio del siglo XIX (hasta 1833) [y otros artículos]. Gac Med Mex. 1916:43.
13. Sin título. Archivo General de la Nación de México (AGNM) [Ramo Historia], volumen 1, folios 224r.
14. Sin título. Archivo General de la Nación de México (AGNM) [Ramo Historia], folios 224r-229v.
15. Sin título. Archivo General de la Nación de México (AGNM) [Ramo Historia], folio 234v.
16. Sin título. Archivo General de la Nación de México (AGNM) [Ramo Historia], folio 236r.
17. Mayer A. El culto de Guadalupe y el proyecto tridentino en la Nueva España. Estudios de Historia Novohispana. 2002 Ene-Jun;26:17-49. Texto libre en http://www.ejournal.unam.mx/ehn/ehn26/EHN02603.pdf
18. De la Torre Villar E, Navarro-de Anda R, compiladores. Testimonios históricos guadalupanos. México: Fondo de Cultura Económica; 1982. p. 152-281.
19. LuxDomini.com. [Sitio web]. Hernández J. Investigación documental sobre la Virgen de Guadalupe. Las informaciones jurídicas de 1666 (parte 1). Testimonios juramentados sobre el Milagro. [Actualizado 06/2007]. Disponible en http://luxdomini.com/_gpe/contenido1/guadalupe_1666.htm
20. LuxDomini.com. [Sitio web]. Hernández J. Investigación documental sobre la Virgen de Guadalupe. Las informaciones jurídicas de 1666 (parte 2). A favor y en contra de los testimonios. [Actualizado 06/2007]. Disponible en http://www.luxdomini.com/_gpe/contenido1/guadalupe_informaciones.htm
21. Cisneros D. Sitio, naturaleza y propiedades de la Ciudad de México [Facsímil]. Biblioteca de Clásicos de la Medicina Española. Madrid: Fundación de Ciencias de la Salud, Sociedad Estatal Quinto Centenario; 1992.
22. Sin título. Archivo General de la Nación de México (AGNM) [Ramo Historia], volumen 1, folios 228v.-229r.

Guía para autores

Los artículos deberán ser enviados a *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, 06725 México, D. F.; o por correo electrónico a *revista.medica@imss.gob.mx*. Se entregará acuse de recibo al autor e informe del dictamen del Consejo Editorial.

Los manuscritos que se envíen serán trabajos no publicados ni remitidos a otra revista, excepto en forma de resumen. Todo material aceptado para su publicación quedará en propiedad de *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, por lo que la reproducción del texto o sus partes requerirá autorización previa de los editores.

(Marque con una X una vez verificado el cumplimiento de cada apartado)

Carátula

- ○ Impresión original a doble espacio en papel tamaño carta.
- ○ Grabación electrónica en un disco etiquetado.
- ○ Numeración consecutiva de cada página.
- ○ Título en español e inglés sin abreviaturas o siglas. Máximo 12 palabras.
  Título corto en español. Máximo seis palabras.
- ○ Nombre completo de los autores, sin abreviaturas, iniciales ni grados académicos.
- ○ Dirección electrónica del autor responsable de la correspon-
- ○ dencia, así como número telefónico.

Resúmenes

- ○ En español, extensión de 1500 caracteres con espacio.
- ○ En inglés, extensión de 1600 caracteres con espacio.
- ○ Organizados en forma estructurada.

Palabras clave

- ○ En español e inglés, correspondientes al *Medical Subject Headings del Index Medicus (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)*. Mínimo tres, máximo cinco.

Texto

- ○ En Arial a 12 puntos, doble espacio, con márgenes superior e inferior de 3 cm, e izquierdo y derecho de 2.5 cm.
- ○ Los nombres genéricos, posología y vías de administración de fármacos, drogas o sustancias químicas están indicados y expresados conforme a la nomenclatura internacional.

Cuadros

- ○ La información que contienen no se repite en el texto o en las figuras. Máximo seis en conjunto con las figuras.
- ○ Están encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números romanos de acuerdo con su aparición en el texto.
- ○ Están integrados al final del archivo de texto, después de las referencias, y realizados con tablas de Word o están importados de Excel

Figuras

- ○ Están consideradas las fotografías, los dibujos, las gráficas y los esquemas. Deben ser máximo seis junto con los cuadros.
- ○ Están identificadas en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con su aparición en el texto.
- ○ Tienen títulos y explicaciones.
- ○ Se entrega archivo electrónico en formato TIFF o JPG, con una resolución mínima de 300 dpi y máxima de 350 dpi.
- ○ Las gráficas y los esquemas aparecen juntos en un archivo diferente al del texto y en el formato donde fueron originalmente realizadas (PowerPoint, Excel, Corel, Illustrator etcétera).

Referencias

- ○ De 25 a 30 en artículos originales; de 25 a 35 en artículos de revisión; de 20 a 25 en artículos de práctica clínica; de 15 a 20 en reportes breves.
- ○ Estructuradas de acuerdo con los modelos de la *National Library of Medicine* de Estados Unidos (versión en español *http://bvs.sld.cu/revistas/recursos/Vancouver%202007.pdf)*

Artículos de publicaciones periódicas

Revilla-Monsalve MC, Arreola F, Castro-Martínez G, Escobedo-de la Peña J, Fiorelli S, Gutiérrez C et al. Pruebas de laboratorio útiles para el control de la diabetes mellitus. Hemoglobina glucosilada. Rev Med IMSS. 1995;33(5):501-4.

Libros

Corral-Corral C. El razonamiento médico. Madrid, España: Díaz de Santos; 1994.

Capítulos de libros

Anspaugh S. Educating library users in two-year higher education institution. En: John Lubans Jr, editor. Educating the library user. New York, USA: RR Bowker Company; 1974. p. 69-82.

Versión extensa de las instrucciones para los autores disponible en:
http://revistamedica.imss.gob.mx/