REVISTA de la FACULTAD de MEDICINA
FACMED

**Vol. 58 N.º 1. Enero-Febrero 2015**
ISSN 0026-1742

**Director**
Dr. Enrique Graue Wiechers

**Editor**
Dr. Rafael Álvarez Cordero
rac@liceaga.facmed.unam.mx

**Consejo editorial**
Dr. Carlos Fernández del Castillo Sánchez, Dr. Guillermo Fajardo Ortíz, Dr. Daniel Rembao Bojórquez, Dra. María Elisa Alonso Vilatela, Mtra. Gabriela Castañeda López, Dra. Ma. Elena Medina Mora Icaza, Dr. Guillermo J. Ruiz Argüelles, Dr. José Ignacio Santos Preciado, Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg, Dra. Yolanda López Vidal, Dr. José Emilio Exaire Murad, Dra. Teresa Corona Vázquez, Dr. Felipe Vadillo Ortega, Dr. Jaime Iván Velasco Velázquez, Dr. Horacio Vidrio López, Dr. José Octavio Ruiz Speare, Dr. Leonardo Viniegra Velázquez, Dr. Salvador Uribe Carbajal, Dr. Fernando López Casillas.

**Asistente del editor**
L.A. María del Rocío Sibaja Pastrana
rsibaja2001@hotmail.com

**REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNAM,** Vol. 58, No. 1, enero-febrero 2015 por la Facultad de Medicina de la UNAM, Dirección: Ciudad Universitaria, circuito interior, edificio B, tercer piso, CP 04510, México, DF. Teléfonos: 56232154, 56232508 y 56232300, ext.: 43028 y 43029. Portal Web: www.revistafacmed.com. Editor responsable: Rafael Álvarez Cordero.

Reservas de Derechos al uso exclusivo No. 04-2004-031713505800-102, ISSN: 0026-1742. Licitud de Título No. 3669, Licitud de Contenido No. 3101, ambos otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Permiso SEPOMEX, registro para correspondencia de Publicaciones Periódicas No. PP09-1026. Impresa por Grupo Stellar, S. A. de C. V., Av. Insurgentes Sur 1898, piso 12, Col. Florida, C.P. 01020, Delegación Álvaro Obregón, México, D. F., éste número se terminó de imprimir el 30 de diciembre de 2014 con un tiraje de 4,000 ejemplares. Los trabajos firmados son exclusiva responsabilidad de los autores. Prohibida la reproducción total o parcial de los artículos contenidos en este número sin consentimiento del editor.

**Imagia Comunicación:** servicios integrales para revistas; diseño, edición, impresión, portal Web, distribución física y electrónica, actualización de BD.
Tel: (33) 3615-2233; correo electrónico:
servicioseditoriales@webimagia.com

**Producción editorial:** Imagia Comunicación
*Diseño, maquetación y corrección de estilo:* Nayeli Zaragoza. *Portal Web:* Margarita Hernández, Fidel Romero. *Cuidado de edición:* Pedro María León. *Traducciones:* Dr. José Luis Pérez.

**Imagen de portada:**
Ambroise Paré (1510 - 1592) cirujano francés, considerado el padre de la cirugía moderna.

**Versión electrónica en:**
**www.revistafacmed.com**

# Contenido
# *Contents*



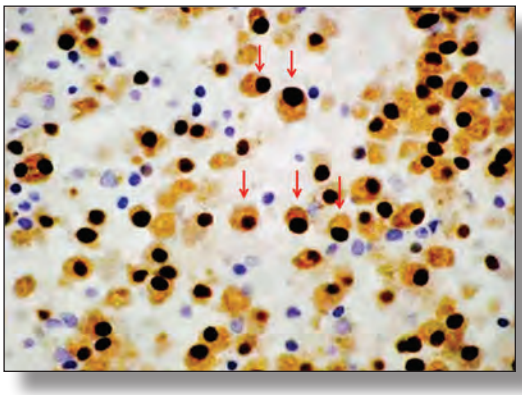
## EDITORIAL
El error en medicina ..... 3
*Errors in medicine*
Rafael Álvarez Cordero

## ARTÍCULO ORIGINAL
### *Original article*
Estudio retrospectivo en el diagnóstico de Mycoplasma y Ureaplasma en muestra seminal de 89 pacientes en la Ciudad de México ..... 5
*Retrospective study on Ureaplasma and Mycoplasma detected in 89 patients semen*
Alfredo Góngora Rodríguez, Carolina González Cortés, Lyda Yuliana Parra Forero

## ARTÍCULO DE REVISIÓN
### *Review articles*
Visión integral de la relación entre la infección por el VIH y el cáncer ..... 13
*Integral vision of the relationship between VIH infection and cancer*
Carlos Villegas Valverde

## MONOGRAFÍA
### *Monograph*
MicroPET: tomografía por emision de positrones para animales de laboratorio ..... 29
*MicroPET: Positron emission tomography for laboratory animals*
Víctor M. Lara Camacho, Javier Altamirano Ley

## CASOS CLÍNICOS
### *Clinical cases*
Íleo biliar, una causa infrecuente de oclusión intestinal. Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura ..... 33
*Gallstone ileus, a rare cause of intestinal obstruction. Report of a case and review of the literature*
Maribel Belmontes Castillo, Julio César Pintor Belmontes






Localización inusual de lesiones líticas
de mieloma múltiple con resonancia magnética.
Reporte de dos casos ..... **40**

*Unusual location of Multiple Myeloma lytic lesions with Magnetic Resonance Imaging. Report of two cases.*

Octavio Valencia Huerta, Javier Alberto Valenzuela Duarte, Karina Ortiz Contreras, Catalina Romo Aguirre, Alejandra Zarate Osorno, María de Guadalupe Gómez Pérez, Rafael Hurtado Monroy

**CASO CLÍNICO-RADIOLÓGICO**
***Clinical-radiological case***

Haga su propio diagnóstico ..... **48**

*Make your own diagnosis*

Mayra Paulina Patiño Limón

**RESPONSABILIDAD PROFESIONAL**
**CASO CONAMED**
***Professional responsibility***
***CONAMED Case***

Textiloma y cicatriz patológica ..... **49**

*Textiloma and pathological scarf*

Luis Eduardo Bustamante Leija, Gabriela Arizbeth Mercado Rodríguez, María del Carmen Dubón Peniche

**DESDE LA TRINCHERA**
**DE LAS CIENCIAS BÁSICAS**
***Notes from the Basic Sciences Trenches***

La vacuolización, opción terapéutica promisoria
para el glioblastoma ..... **56**

*Vacuolation, promising treatment option for glioblastoma*

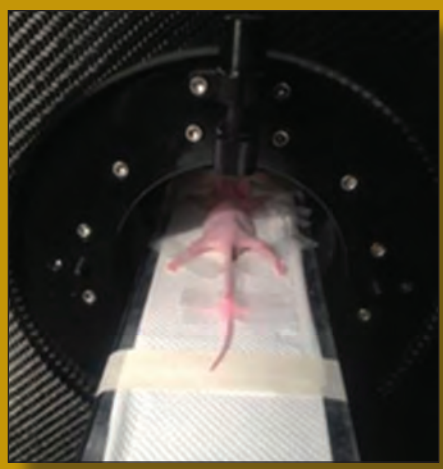
Fernando López Casillas

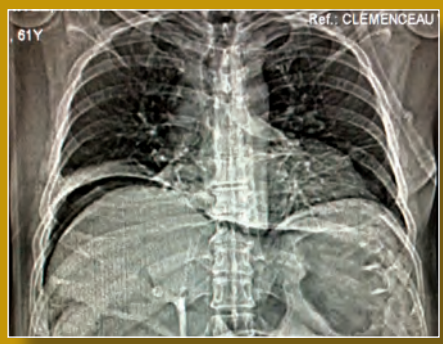
**ARTE Y MEDICINA**
***Medicine and Art***

De monstruos y prodigios ..... **60**

*Monsters and prodigies*

Rafael Álvarez Cordero



# Editorial

## El error en medicina

*Errors in medicine*

En la vida no existe el cien por ciento: ni todas las cosechas serán óptimas ni todos los cachorros de una gata llegarán a la edad adulta; en biología no se puede asegurar nada, porque siempre existirá la posibilidad de que surja un contratiempo o un problema, un defecto o un fracaso.

La medicina es una actividad de seres humanos en seres humanos, un individuo pone su confianza, su esperanza y su cuerpo en manos de otro individuo, llamado médico, cuya misión será resolver el problema o curar una enfermedad; pero siempre habrá la posibilidad de que en el tratamiento haya un contratiempo, una complicación, un resultado adverso, y eso es y será inherente a la práctica diaria de la medicina.

Como en cada número de nuestra revista, la doctora María del Carmen Dubón Peniche, experta en iatrogenia y funcionaria de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico, nos presenta un caso de controversia, en esta ocasión de un problema quirúrgico, que en cierto modo es cercano a mi práctica diaria, por lo que creo oportuno hacer alguna reflexión al respecto.

De entrada hay que decir que, sea el caso que sea, el médico es responsable y debe aceptarse como responsable de cualquier contratiempo o complicación que pueda tener su paciente como consecuencia del tratamiento que ha indicado, por lo que no es éticamente correcto intentar evadir con argumentos la responsabilidad personal. Al recibir la constancia que nos otorga el noble título de médicos, asumimos para siempre esta responsabilidad.

¿Por qué se presenta un error en medicina? No hay que olvidar que aún en el procedimiento más sencillo, una apendicectomía, la aplicación de un medicamento, etc., se puede presentar una complicación que el paciente etiquetará como un error médico.

Hay varias causas por las que un médico –sin importar su experiencia– puede cometer un error, y es conveniente examinarlas.

La primera es la prisa. Tenemos prisa para trabajar, para comer, para vestirnos, para divertirnos; tenemos prisa de vivir, y esa prisa puede presentarse cuando estamos frente a un paciente, y en aras de la prisa realizamos un tratamiento sin cuidado, o prescribimos un fármaco equivocado, o en la cirugía dañamos un órgano que no debía ser lastimado.

La segunda razón por la que se comenten errores es la valoración inadecuada del paciente: la falta de atención a sus síntomas y signos, y la revisión insuficiente o inadecuada de estudios de laboratorio o gabinete, pueden generar un error.

Y la tercera causa es la inadecuada delegación de funciones, lo que puede ocurrir en el hospital, en donde las prescripciones y la administración de medicamentos están en muchas manos, y la falta de comunicación puede llevar a un error más o menos grave.

¿Se puede prevenir el error en medicina? Ciertamente, no se podrá prevenir al cien por ciento, pero hay una serie de acciones que los médicos debemos realizar, y una serie de previsiones que debemos tomar para que nuestra práctica médica ocurra sin incidentes o errores.

En primer lugar, recordar que aunque para nosotros el paciente sea el número 50 o 100, para él la consulta y la atención médica o quirúrgica, es única, irrepetible, y que por tanto merece ser tratado con el mayor esmero; por eso la historia clínica, el interrogatorio y la exploración deberán ser completos, precisos y exactos, así se evitarán omisiones que puedan tener consecuencias graves.

Con el registro cuidadoso de todos los datos del paciente, es fundamental crear una atmósfera amable y positiva, porque de la relación médico-paciente depende la opinión que se forma y el juicio que hace de la intervención, independientemente de que el resultado haya sido bueno o malo.

En tercer lugar, como ha señalado la doctora Dubón, es indispensable solicitar el consentimiento informado, que documenta que la información que dio el médico es suficiente y que el paciente la ha comprendido a cabalidad. Lamentablemente sabemos que en más de una ocasión, un expediente mal elaborado y carente del documento de consentimiento informado ha causado grandes dolores de cabeza al médico que enfrenta una queja por la atención a un paciente.

Y cuando ocurre un error o una complicación, siempre será mejor decir la verdad, actuar limpiamente y solicitar –si es preciso– la ayuda de otro médico, quien con la mente más fresca, podrá resolver el problema.

Finalmente, como siempre existirá la posibilidad de un error o una complicación, deberemos tener en mente una sabia sentencia que escribió Ambrosio Paré en el siglo XVI: “Todos los médicos tenemos un cementerio en el corazón, que debemos visitar frecuentemente para seguir siendo humildes”. ●

*Por mi raza hablará el espíritu*
Rafael Álvarez Cordero
Editor

# Estudio retrospectivo en el diagnóstico de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* en muestra seminal de 89 pacientes en la Ciudad de México

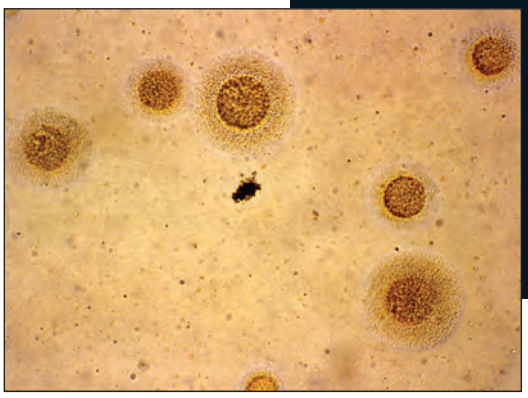


Foto: Archivo

*Alfredo Góngora Rodríguez*[a], *Carolina González Cortés*[b], *Lyda Yuliana Parra Forero*[c]


## RESUMEN

***Antecedentes:*** El *Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium y Ureaplasma urealyticum* son microorganismos que se encuentran asociados a problemas reproductivos como la enfermedad pélvica inflamatoria en mujeres y la uretritis no gonocócica en hombres. Se han descrito alteraciones vinculadas a la infección por estos microorganismos, en parámetros reproductivos como la morfología espermática, el índice de infertilidad y la subfertilidad en el hombre.

***Objetivos:*** Determinar la incidencia de *Mycoplasma* spp. y *Ureaplasma* spp. en pacientes del Distrito Federal (México) y evaluar las posibles correlaciones con sus resultados en la espermatobioscopía.

***Material y método:*** Estudio retrospectivo de 89 pacientes positivos a *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. Se analizaron los resultados de la espermatobioscopía y se correlacionaron estadísticamente.

***Resultados:*** Se obtuvo un aumento en el diagnóstico de estos 2 microorganismos en un 15% en el primer semestre del 2013 respecto al año 2012. Se encontraron diferencias significativas ($P < 0.001$) en la morfología espermática de pacientes positivos a alguno de los 2 agentes.

***Conclusiones:*** El *Mycoplasma* y el *Ureaplasma* se consideran como flora normal del tracto genitourinario, aun así, debe realizarse su diagnóstico en pacientes con historial de fertilidad y subfertilidad y debe ser considerado cuando en el espermograma informe de alteraciones morfológicas y aumento del recuento de leucocitos


***Palabras clave:*** *Mycoplasma, Ureaplasma, espermatozoide.*

[a]Director. Centro de Reproducción Humana en México (CFHM). México, DF.
[b]Coordinadora. Laboratorio de Andrología del Centro de Reproducción Humana en México (CFHM). México, DF.
[c]Coordinadora. Departamento de Investigación del Centro de Reproducción Humana en México (CFHM). México, DF.
Correspondencia: Centro de Reproducción Humana en México (CFHM). Tuxpan 6, Cuarto piso. Colonia Roma Sur. CP 06760.
Correo electrónico: investigación@centrodefertilidad.com
Recibido: 14/02/14. Aceptado: 30/10/14.

## Retrospective study on *ureaplasma* and *mycoplasma* detected in 89 patients semen


## ABSTRACT

***Background:*** The *Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* are microorganisms associated

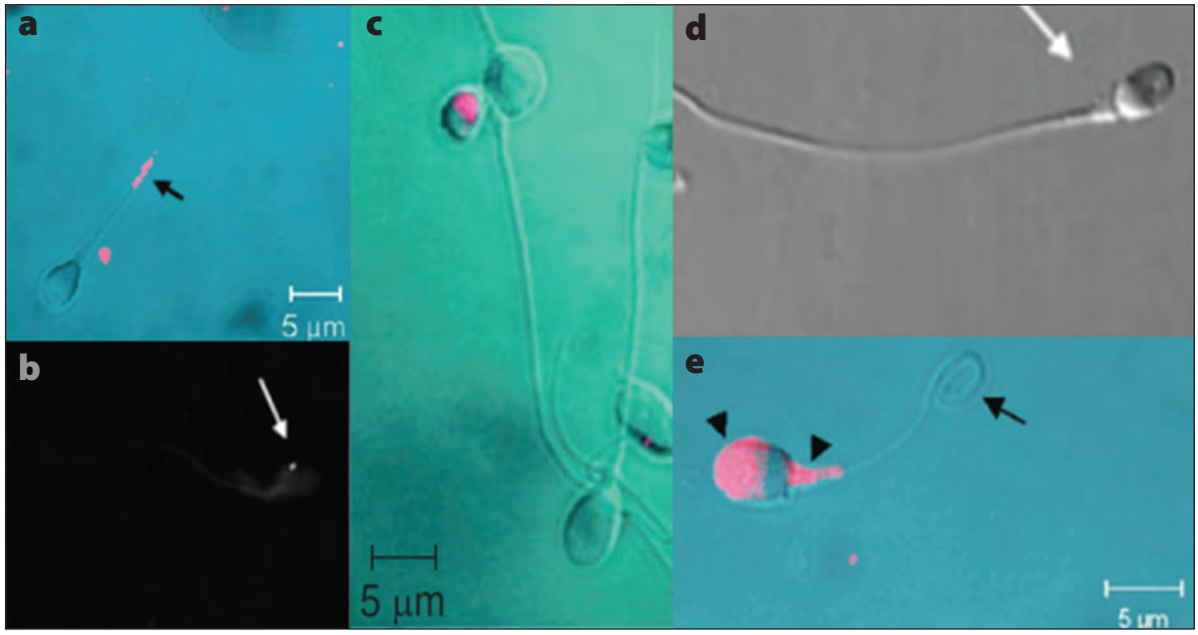



Foto: Cortesía del autor

**Figura 1.** Detección por microscopía de adherencia de *Mycoplasma* spp. y *Ureaplasma* spp. en espermatozoide. **a)** *M. hominis* DilC18 pieza media (Díaz-García et al 2006). **b)** *M. genitalium* incrustado en región ecuatorial (Svenstrup et al. 2003). **c)** *M. hominis* fueron teñidos con el flurocromo DilC18, microscopio cofocal (López-Hurtado et al. 2008). **d)** *M. genitalium* en pieza media (Svenstrup et al. 2003). **e)** *M. hominis* en cola de espermatozoide (Díaz-García et al. 2006).

with reproductive problems such as pelvic inflammatory disease in women and non-gonococcal urethritis in men. Alterations have been described in reproductive parameters and sperm morphology, rate of infertility and subfertility in man.

***Objectives:*** The aim of this study was to determine the incidence of *Mycoplasma* spp. and Ureaplasma spp. in patients Federal District (Mexico) and to evaluate the possible correlations with the semen analysis results.

***Material and methods:*** Retrospective study of 89 patients positive for *Mycoplasma* and *Ureaplasma*, we analyzed the results of the semen analysis and correlated statistically.

***Results:*** We obtained an increase in the diagnosis of these two microorganisms, by 15% in the first half of 2013 compared with 2012. Significant differences (P <0.001) in sperm morphology in patients positive to one of the two agents, the most frequent was the *Ureaplasma*.

***Conclusions:*** *Mycoplasma* and *Ureaplasma* are considered normal flora of the genitourinary tract, even so, the diagnosis should be performed in patients with a history of fertility and subfertility and should be considered when reporting morphological abnormalities and increased leukocyte count.

***Key words:*** *Mycoplasma, Ureaplasma, Spermatozoa.*

## INTRODUCCIÓN

En los años 80 se reportó la presencia de *Mycoplasma* en el tracto genitourinario, tanto en hombres como en mujeres. Actualmente se sabe que el *M. hominis* y *M. genitalium* son los causantes de la uretritis no gonocócica en el hombre; en mujeres, se han diagnosticado como agentes patógenos de la enfermedad pélvica inflamatoria.

También se ha asilado de procesos crónicos respiratorios[1]. El género de *Ureaplasma* se encuentra dentro de la familia del *Mycoplasma*. Las 2 especies con influencia en el ámbito reproductivo son *Ureaplasma urealyticum* y *Ureaplasma parvum.*

El *Mycoplasma* es un microorganismo de 0.2-1 µm de diámetro que no tiene pared celular. Pertenece a la familia de los mollicutes y posee un ADN de 500.000 pares de bases. Su virulencia se debe a su carácter parasitario y a su capacidad de invadir la célula y multiplicarse en ella[2]. Su capacidad de metabolizar el triptófano lo hace muy selectivo para su cultivo, por lo que se han desarrollado pruebas como la reacción en cadena de la polimerasa

**Tabla 1.** Estudios realizados con diagnóstico y correlaciones con espermiograma de *Mycoplasma* spp. y *Ureaplasma* spp.

| Autor | Influencia en eyaculado | Parámetros evaluados | Prueba | Especies aisladas | N |
|---|---|---|---|---|---|
| Busolo et al. 1985 | • Disminución capacidad de penetración en ovocitos de Hámster sin zona pelúcida | • Espermograma completo<br>• Capacidad de penetración | Infectados *in vitro* | • Ureaplasma urealyticum<br>• Mycoplasma hominis | 35 |
| Nuñez-Calonge et al. 1998 | • Reducción en la motilidad y aumento de acrosomas anormales | • Espermograma completo<br>• Capacidad de penetración | Infectados *in vitro* | • Ureaplasma urealyticum,<br>• Mycoplasma hominis | 6 |
| Reichart et al. 2000 | • Aumento índice de fragmentación de ADN espermático | • Espermograma completo<br>• Fragmentación de ADN espermático | Infectados *in vitro* | • Ureaplasma urealyticum | 8 |
| Andrade-Rocha et al. 2003 | • Ninguna | • Espermograma completo | Cultivo | • *Ureaplasma Urealyticum*, 28.8%<br>• *Mycoplasma hominis*, 13.3% | 234 |
| Gdoura et al. 2007 | • Ninguna | • Espermograma completo | PCR | • *Ureaplasma Urealyticum*, 15%<br>• *Mycoplasma hominis*, 10.8%<br>• *Ureaplasma parvum*, 4.2%<br>• *Mycoplasma genitalium*, 5%<br>• *Mixtas*, 6.7% | 120 |
| Peerayeh et al. 2008 | • Reducción en la motilidad, volumen, concentración | • Espermograma completo | PCR | • Ureaplasma urealyticum | 23 |
| Gallegos et al. 2008 | • Reducción en la motilidad, morfología y concentración<br>• Aumento índice de fragmentación de ADN espermático y recuento de leucocitos | • Espermograma completo<br>• Fragmentación de ADN espermático | Cultivo | • *Chlamydia trachomatis*<br>• *Mycoplasma* spp. | 143 |
| Rodríguez et al. 2013 | • Ninguna | • Espermograma completo | Cultivo (*Mycoplasma* System Plus) | *Ureaplasma urealyticum*, 25,7%<br>*Mycoplasma hominis*, 1,4 % | 140 |

ADN: ácido desoxirribonucleico; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

(PCR)[3-5], la inmunofluorescencia directa (DIF)[6], cultivos con medios selectivos y bioquímica enzimática para mejorar su diagnóstico[7]. En las clínicas de reproducción humana, se ha considerado el diagnóstico de *Mycoplasma* y su tratamiento como coadyuvantes en hombres con infertilidad. En la mayoría de los casos, es asintomático ya que se considera un habitante normal de la uretra masculina[8]. La literatura reporta que el *Mycoplasma* es capaz de adherirse al espermatozoide y de generar en la mujer alteraciones como endometriosis y trastornos en el embarazo que pueden causar pérdida embrionaria[9].

Investigaciones realizadas con infecciones *in vitro* señalan la disminución en la viabilidad espermática

demostrando su adhesión en todas las partes del espermatozoide[9-11] **(figura 1)**; también han reportado la disminución en todos los demás parámetros de la espermatobioscopía, entre los que cabe citar la capacidad de penetración en ovocitos de hámster sin zona pelúcida[9] y el aumento en el índice de fragmentación del ADN espermático[12,13]. Los estudios respecto a los hallazgos en el espermograma de pacientes asintomáticos son contradictorios ya que no reportan correlación alguna con ningún parámetro de evaluación del eyaculado[3,14] **(tabla 1)**.

Jones y cols. (2013) realizaron un metaanálisis para establecer la prevalencia y la incidencia mundial de *M. hominis*, *M. genitalium* y *Ureaplasma*. El estudio involucró 172 estudios en 53 países realizados entre 1975 y 2011 con un total de 96.361 pacientes. De estos pacientes, 27.952 fueron diagnosticados con *M. genitalium*, 23.928 con *M. hominis* y 44.481 con *Ureaplasma*. En México se han reportado prevalencias variables del 5 al 30%. El *U. urealyticum* es la más diagnosticada[16].

El objetivo del estudio fue determinar la incidencia de *Mycoplasma* spp. y *Ureaplasma* spp. en pacientes del Distrito Federal (México) y evaluar las posibles correlaciones con sus resultados en la espermatobioscopía.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Pacientes

Este estudio retrospectivo fue realizado con los expedientes del Centro de Fertilidad Humana en México. Fueron evaluadas 89 muestras para el diagnóstico de *M. genitalium*, *M. hominis* y *Ureaplasma*. Se contemplaron resultados desde el año 2012 hasta el segundo semestre de 2013. La edad de los pacientes fue de los 25 a los 55 años, ninguno presentó síntomas compatibles con enfermedad genitourinaria. Fueron divididos en 2 grupos según su edad: mayores y menores de 30 años. Dichos estudios fueron realizados por rutina en la selección de donantes de semen o porque se halló un aumento en la concentración de células inflamatorias en el eyaculado de pacientes que llegaron al centro por algún problema de fertilidad.

### Colección de semen

Los pacientes, donantes y no donantes, son instruidos para que mantengan abstinencia de 2 a 5 días antes de colectar la muestra. Ésta se obtiene por masturbación, y se deposita en frascos estériles manteniendo las indicaciones de la World Health Organization (WHO)[23,24]. Las muestras se analizan después de la licuefacción total del semen que no debe exceder de 60 minutos a 37° C. Luego, son criopreservadas a –70° C en alícuotas.

### Análisis del semen

Los análisis se realizan bajo las normas de la WHO (2010), se determinaron los parámetros clásicos de espermatobioscopía, y se definió como paciente normoespérmico al sujeto cuya concentración espermática está en el rango de $20 \times 10^6$/ml, su motilidad (a+b) es mayor al 50%, y morfología normal por encima del 30% de los espermatozoides evaluados. En presencia de células inflamatorias, se les realiza el conteo con la técnica que usa peroxidasa indicada por la WHO (2010).

### Detección de *M. genitalium*, *M. hominis* y *Ureaplasma*

La detección de estos organismos fue realizada con el *kit* A.F. Genital System (GS- ref 74156; Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, Teramo, Italia). Esta prueba proporciona una identificación rápida de varios agentes patógenos del tracto genital, tanto en el hombre como en la mujer. En este caso, la muestra fue un hisopo de semen puro, el cual fue inoculado en el reactivo e incubado a 36 ± 1° C de 18 a 24 horas. Los pozos contienen diversos tipos de reactivos químicos y antibióticos que son susceptibles a la presencia de determinada bacteria. La diferenciación de la presencia de *M. genitalium*, *M. hominis* y *Ureaplasma*[25-27] es colorimétrica y semicuantitativa.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los parámetros de la espermatobioscopía fueron analizados como variables categóricas. Se evaluaron con la prueba de $\chi^2$ (chi cuadrado), con la prueba de Fisher cuando ésta es < 5. Se consideraron diferencias significativas con $P < 0.05$. Para las pruebas de probabilidad, se realizó una regresión logística multivariada. El paquete estadístico utilizado fue SAS 9.3.

**Tabla 2.** Asociación de variable edad y año con pacientes diagnosticados con *Mycoplasma* y *Ureaplasma* entre los años 2012 y 2013

| Variable | Positivos *Mycoplasma* N = 33 n (%) | Positivos *Ureaplasma* N = 51 n (%) | Mixtas N= 5 n (%) |
|---|---|---|---|
| *Año* | | | |
| 2012 | 20 (35.7)[a] | 35 (62.5)* | 1 (1.8)[a] |
| 2013 | 13 (39.4)[b] | 16 (48.5)[b] | 4 (12.1)[a] |
| *Edades* | | | |
| < 30 años | 19 (37.3)[a] | 27 (52.9)[b] | 5 (9.8)[a] |
| > 30 años | 14 (36.8)[a] | 24 (63.2)[b] | 0[a] |

[a,b]Literales distintos muestran diferencias significativas $p < 0.05$ ($\chi^2$).

* Diferencia altamente significativa $p < 0.001$.

**Cuadro 3.** Parámetros seminales de pacientes positivos a *Mycoplasma* y *Ureaplasma*

| Grupo | Concentración | Motilidad (%) | Morfología (%) |
|---|---|---|---|
| Pacientes < 30 N= 51 | $48.72 \times 10^6 \pm 25.41 \times 10^6$ | 50.31 ± 12.5 | 43.72 ± 18.34 |
| Pacientes > 30 N = 38 | $45.92 \times 10^6 \pm 22.46 \times 10^6$ | 46.39 ± 10.15 | 35.83 ± 15.09 |
| P | NS | NS | < 0.001 |

## RESULTADOS

Los pacientes de este estudio fueron divididos en 2 grupos, y se separaron por año. El *Ureaplasma* fue significativamente mayor que el *Mycoplasma* en el año 2012. Se observó la aparición de infecciones mixtas; el diagnóstico de éstas fue mayor en el primer semestre del 2013. Llamó la atención el aumento del número de casos de infección por estos 2 microorganismos en el transcurso de este año: un 15% mayor, respecto a los diagnósticos del primer semestre del año 2012. No hubo diferencias entre los diagnosticados con *Ureaplasma* y *Mycoplasma* entre los 2 grupos **(tabla 2)**.

Los pacientes con diagnóstico de Mycoplasma o Ureaplasma fueron divididos en 2 grupos en razón de su edad. No hubo diferencias significativas en pH, color, viscosidad, concentración y vitalidad. Las diferencias de motilidad y concentración se describen en la **tabla 3**. Hubo diferencias significativas en morfología espermática ($p < 0.001$).

Los grupos fueron comparados en los parámetros del espermograma con pacientes negativos a *Mycoplasma* y *Ureaplasma*, y se encontró una correlación positiva débil entre los positivos a alguno de estos microorganismos con motilidad ($r = 0.42$; $P < 0.001$) y con morfología ( $r= 0.35$; $P < 0.001$).

## DISCUSIÓN

La disminución de los porcentajes de normalidad en la morfología de espermatozoides incubados con *Chlamydia* y *Mycoplasma* ha sido reportada por varios autores[18,21]. En nuestro estudio la diferencia se hizo evidente, y aunque no hubo variaciones significativas en los otros parámetros, numerosos estudios han demostrado alteraciones en la vitalidad[17], en el aumento del daño del ADN espermático[13,19] y en las alteraciones de membrana[18]. Otros, en cambio, no han encontrado diferencia alguna en los parámetros evaluados[4,20,22,28]. Aun así, el considerar a estos patógenos como flora normal del tracto genitourinario del humano y la carencia de sintomatología hacen que estos estudios dependan exclusivamente de la intensidad de la infección[3,29]. Otro estudio reporta que la prevalencia de *Ureaplasma* fue mayor en las parejas infértiles (32%) que en las parejas fértiles (12,5%, $P = 0{,}022$)[30]. Hay que anotar que la mayoría de estos estudios se han realizado con incubación *in vitro*, con lo cual es más probable la

El aumento de anormalidades morfológicas y de motilidad baja son considerados como un hallazgo anormal, donde el *Mycoplasma* y el *Ureaplasma* deben incluirse en los diagnósticos diferenciales. Han de emplearse técnicas rápidas y confiables, o tinciones específicas para determinar su presencia en microscopio de florescencia, y aun mejor, en campo claro.

adhesión del microorganismo al espermatozoide excluyendo las formas de defensa naturales existentes en el humano.

Estudios reportan la formación de peróxido de hidrógeno y, por ende, aumento en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que inducen peroxidación de los lípidos del espermatozoide, lo que provoca una alteración interna que lo incapacita para moverse. Además, las alteraciones en el acrosoma disminuyen la probabilidad de fertilizar un óvulo[31], siendo completamente un daño mecánico lo que afecta al espermatozoide. La capacidad de adhesión del *Mycoplasma* al espermatozoide *in vitro* tiene lugar a los 10 min de incubación. El *Mycoplasma* es capaz de adherirse en todas las partes del espermatozoide, lo que conlleva alteraciones morfológicas visibles como enrollamientos de colas y vesículas en el cuello. Se ha confirmado que la capacidad de adhesión del *M. hominis* guarda relación con la afinidad que demuestra éste con los glicolípidos sulfatados presentes en el espermatozoide[32]. Se han hallado otras proteínas que propician la adhesión, como las adhesina P140, P110 y las MG218 y MG317[33,34]; lo que puede explicar, la rápida adhesión del microorganismo a las células espermáticas.

El *Mycoplasma* es detectado visiblemente utilizando tinciones como el DiIC18[9] y es de utilidad en laboratorios, deben tenerse en cuenta pruebas de biología molecular para su identificación y aislamiento[35,36]. Necesariamente, se deben tener equipos de alto costo para su visualización, debido a esto un espermograma con un alto porcentaje de anormalidades morfológicas y aumento de leucocitos por campo debe ser considerado para realizar un diagnóstico más exhaustivo, incluyendo en los diagnósticos diferenciales *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. Este criterio ha de aplicarse también a pacientes con historial de baja fertilidad, actualmente existen en el mercado reactivos que eliminan bacterias después de la centrifugación del semen, este podría ser una medida preventiva en centros de reproducción asistida[37].

La terapia antibiótica en estos pacientes es eficiente y mejora su calidad seminal. Se reportan tratamientos eficaces con fluoroquinolonas[38], tetraciclinas y cloranfenicol. Otros ya se han descartado, como aquellos que utilizaban las cefalosporinas y la rifampicina[39]. Sin embargo, la proporción de cepas resistentes a los tratamientos ha ido en aumento (20%), sobre todo a las tetraciclinas[40]. En nuestros resultados, también se evidencia un aumento en los pacientes positivos respecto al año 2012 **(tabla 2)**. Otros antibióticos como la azitromicina y a ofloxacina pueden ser suficientes para el tratamiento de la uretritis no gonocócica[41]. Un estudio realizado por Gallegos y colaboradores (2008) determinó que con terapia antibiótica hay una disminución significativa en la fragmentación del ácido desoxirribonucleico (ADN) espermático: de 37.7 ± 13.6% a 24.2 ± 11.2%; además, se logró que de 14 parejas que intentaron el embarazo, el 85.7% lo consiguiera.

Es importante considerar la terapia antibiótica correcta para no incidir en la resistencia bacteriana ya que se ha reportado en varios tratamientos antibióticos, incluyendo los macrólidos y fluoroquinolonas[42,43]. En infecciones persistentes se ha recomendado la combinación de doxiciclina y azitromicina[44], aunque estudios han demostrado mayor eficacia en la primera[45]. Trabajos realizados con sitofloxacina (100 mg 2 veces al día durante 7 días) mostraron que se erradicó clínicamente y por pruebas de laboratorio el 95.7% de *C. trachomatis*, 93.8 % de *M. genitalium* y 100 % of *U. urealyticum 46.*

## CONCLUSIONES

Si bien el *Mycoplasma* y el *Ureaplasma* se consideran como flora normal del tracto genitourinario, su diagnóstico y su correlación con los hallazgos

de la espermatobioscopía deben hacerse de manera rutinaria en pacientes con historial de fertilidad y subfertilidad. Se ha demostrado que el diagnosticar y el tratar con una terapia antibiótica adecuada trae beneficios como el mejoramiento de la calidad espermática y el aumento de la tasa de embarazos.

El aumento de porcentaje de anormalidades morfológicas y de motilidad baja son considerados como un hallazgo anormal, donde el *Mycoplasma* y el *Ureaplasma* deben incluirse en los diagnósticos diferenciales. Éstos no son visibles en microscopio de campo claro, lo que dificulta su diagnóstico. Han de emplearse, en el futuro, técnicas rápidas y confiables, o tinciones específicas para determinar su presencia en el espermatozoide en microscopio de florescencia, y aun mejor, en campo claro.

Los resultados obtenidos son un aproximado de la casuística existente en la Ciudad de México. Aun así, son necesarios más estudios para determinar la incidencia total de estos microorganismos y, en consecuencia, determinar una terapia antibiótica congruente con los antibiogramas para no aumentar la resistencia bacteriana. ●

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Taylor-Robinson D, Tully J, Furr P, Cole R, Rose D, Hanna N. Urogenital mycoplasma infections of man: a review with observations on a recently discovered mycoplasma. Israel journal of medical sciences. 1981;17:524-30.
2. Larsen B, Hwang J. Mycoplasma, Ureaplasma, and adverse pregnancy outcomes: a fresh look. Infectious diseases in obstetrics and gynecology. 2010;2010.
3. Gdoura R, Kchaou W, Ammar-Keskes L, et al. Assessment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis, and Mycoplasma genitalium in semen and first void urine specimens of asymptomatic male partners of infertile couples. Journal of andrology. 2008;29:198-206.
4. Gdoura R, Kchaou W, Chaari C, et al. Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium infections and semen quality of infertile men. BMC infectious diseases. 2007;7:129.
5. Soleymani Ra, Golshani M, Fayaz F, Rafiei Tabatabaei S. Detection of mycoplasma dna from the sperm specimens of infertile men by PCR. Iranian Journal Of Medical Microbiology. 2007;1:47-53.
6. Ny Z, Bt K-A, Js L, C D, L K, Yg L. Ureaplasma Urealyticum or Mycoplasma Hominis Infections and Semen Quality of Infertile Men in Abidjan. Journal of Reproduction and Contraception. 2008;19:65-72.
7. Wayne P. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Ninth informational supplement NCCLS document M100-S9 National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2008.
8. Busolo F, Zanchetta R, Lanzone E, Cusinato R. Microbial Flora in Semen of Asymptomatic Infertile Men. Andrologia. 1984;16:269-75.
9. López-Hurtado M, Guerra-Infante FM. Avances en la interacción entre micoplasmas y espermatozoides de humano. Bioquimia. 2008;33:115-21.
10. Svenstrup HF, Fedder J, Abraham-Peskir J, Birkelund S, Christiansen G. Mycoplasma genitalium attaches to human spermatozoa. Human Reproduction 2003;18:2103-9.
11. Díaz-García FJ, Herrera-Mendoza AP, Giono-Cerezo S, Guerra-Infante FM. Mycoplasma hominis attaches to and locates intracellularly in human spermatozoa. Human Reproduction. 2006;21:1591-8.
12. Rivera-Tapia JA, Cedillo-Ramírez L, Giono-Cerezo S. Comparación genómica en micoplasmas de interés médico. An Med Am Brit Cowdray Med Cent México. 2006;51:74-9.
13. Gallegos G, Ramos B, Santiso R, Goyanes V, Gosálvez J, Fernández JL. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by< i> Chlamydia trachomatis</i> and< i> Mycoplasma</i>. Fertility and sterility. 2008;90:328-34.
14. Gdoura R, Kchaou W, Znazen A, et al. Screening for bacterial pathogens in semen samples from infertile men with and without leukocytospermia. Andrologia. 2008;40:209-18.
15. Jones JA, Chaban N, May M. Global Rates and Prevalence of Urogenital Mycoplasmosis: Assembly of a Dataset from Peer-Reviewed Literature. 2013.
16. Fagundo-Sierra R, Sánchez-Saínz A, Pérez-Jáuregui J. Resistencia in vitro de aislamientos clínicos de Mycoplasma hominis y Ureaplasma urealyticum en México. Bioquimia. 2006;31:124-31.
17. Busolo F, Zanchetta R. The effect of mycoplasma homonis and Ureaplasma urealyticum on hamster egg in vitro penetration by human spermatozoa. Fertility and sterility. 1985;43:110-4.
18. Nunez-Calonge R, Caballero P, Redondo C, Baquero F, Martinez-Ferrer M, Meseguer M. Ureaplasma urealyticum reduces motility and induces membrane alterations in human spermatozoa. Human Reproduction. 1998;13:2756-61.
19. Reichart M, Kahane I, Bartoov B. In Vivo and In Vitro Impairment of Human and Ram Sperm Nuclear Chromatin Integrity by Sexually Transmitted Ureaplasma urealyticum Infection. Biology of Reproduction. 2000;63:1041-8.
20. Andrade-Rocha FT. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in men attending for routine semen analysis. Urologia internationalis. 2003;71:377-81.
21. Peerayeh SN, Yazdi RS, Zeighami H. Association of Ureaplasma urealyticum infection with Varicocele-related in-

fertility. The Journal of Infection in Developing Countries. 2008;2:116-9.
22. Rodríguez Pendás BV, Ortiz Rodríguez C, Santana Pérez F, Domínguez Alonso E, Nurquez Guerra B. Micoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum y bacterias aeróbicas en el semen de hombres que consultan por infertilidad. Revista Cubana de Endocrinología. 2013;24:47-56.
23. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Human reproduction update. 2010;16:231-45.
24. Organization WH. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen: World Health Organization; 2010.
25. Savini V, Marrollo R, Farina C, Fazii P, D'Antonio D. Saccharomyces cerevisiae versus Candida in the Liofilchem® AF Genital System. International journal of clinical and experimental pathology. 2013;6:323.
26. Alim A, Çetin A, Yıldız Ç. Evaluation of vaginal flora and susceptibility test of microorganisms in reproductive-age women with or without vaginitis in primary care settings. Cumhuriyet Medical Journal (CMJ). 2009;31:116-21.
27. ДИАГНОСТИКА КЛ. Клинико-диагностическая значимость лабораторных тестов диагностики и оценки прогноза течения беременности. ARSMEDICA. 2010;24:51.
28. Liu J, Wang Q, Ji X, et al. Prevalence of Ureaplasma Urealyticum, Mycoplasma Hominis, Chlamydia Trachomatis Infections, and Semen Quality in Infertile and Fertile Men in China. Urology. 2014;83:795-9.
29. Yoshida T, Deguchi T, Ito M, Maeda S-I, Tamaki M, Ishiko H. Quantitative detection of Mycoplasma genitalium from first-pass urine of men with urethritis and asymptomatic men by real-time PCR. Journal of clinical microbiology. 2002;40:1451-5.
30. Lee JS, Kim KT, Lee HS, Yang KM, Seo JT, Choe JH. Concordance of< i> Ureaplasma urealyticum</i> and< i> Mycoplasma hominis</i> in Infertile Couples: Impact on Semen Parameters. Urology. 2013;81:1219-24.
31. Potts Jm, Sharma R, Pasqualotto F, Nelson D, Hall G, Agarwal A. Association of Ureaplasma urealyticum with abnormal reactive oxygen species levels and absence of leukocytospermia. The Journal of urology. 2000;163:1775-8.
32. Lingwood C, Quinn P, Wilansky S, Nutikka A, Ruhnke H, Miller R. Common sulfoglycolipid receptor for mycoplasmas involved in animal and human infertility. Biology of reproduction. 1990;43:694-7.
33. Burgos R, Pich OQ, Ferrer-Navarro M, Baseman JB, Querol E, Piñol J. Mycoplasma genitalium P140 and P110 cytadhesins are reciprocally stabilized and required for cell adhesion and terminal-organelle development. Journal of bacteriology. 2006;188:8627-37.
34. Pich OQ, Burgos R, Ferrer-Navarro M, Querol E, Piñol J. Role of Mycoplasma genitalium MG218 and MG317 cytoskeletal proteins in terminal organelle organization, gliding motility and cytadherence. Microbiology. 2008;154:3188-98.
35. Mehta SD, Gaydos C, Maclean I, et al. The effect of medical male circumcision on urogenital Mycoplasma genitalium among men in Kisumu, Kenya. Sexually transmitted diseases. 2012;39:276.
36. Mehta A, Mielnik A, Paduch DA. New quantitative, molecular method for the simultaneous diagnosis of chlamydia, mycoplasma, ureaplasma, and neisseria in semen samples. Fertility and Sterility. 2012;98:S146.
37. Fourie J, Loskutoff N, Huyser C. Elimination of bacteria from human semen during sperm preparation using density gradient centrifugation with a novel tube insert. Andrologia. 2012;44:513-7.
38. Deguchi T, Maeda S-I, Tamaki M, et al. Analysis of the gyrA and parC genes of Mycoplasma genitalium detected in first-pass urine of men with non-gonococcal urethritis before and after fluoroquinolone treatment. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2001;48:742-4.
39. Taylor-Robinson D, Bébéar C. Antibiotic susceptibilities of mycoplasmas and treatment of mycoplasmal infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1997;40:622-30.
40. Roberts MC, Kenny GE. Dissemination of the tetM tetracycline resistance determinant to Ureaplasma urealyticum. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1986;29:350-2.
41. Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of Mycoplasma hominis, M. pneumoniae, and Ureaplasma urealyticum to GAR-936, dalfopristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-dalfopristin, and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines, and quinolones. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2001;45:2604-8.
42. Yew HS, Anderson T, Coughlan E, Werno A. Induced Macrolide Resistance in Mycoplasma genitalium Isolates from Patients with Recurrent Nongonococcal Urethritis. Journal of Clinical Microbiology. 2011;49:1695-6.
43. Pond MJ, Nori AV, Witney AA, Lopeman RC, Butcher PD, Sadiq ST. High prevalence of antibiotic resistant Mycoplasma genitalium in non-gonococcal urethritis: the need for routine testing and the inadequacy of current treatment options. Clinical infectious diseases. 2013:cit752.
44. Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. Clinical infectious diseases. 2013;56:934-42.
45. Seña AC, Lensing S, Rompalo A, et al. Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, and Trichomonas vaginalis infections in men with nongonococcal urethritis: predictors and persistence after therapy. Journal of Infectious Diseases. 2012;206:357-65.
46. Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, et al. Clinical efficacy of sitafloxacin 100 mg twice daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis. Journal of Infection and Chemotherapy. 2013;19:941-5.

# Visión integral de la relación entre la infección por el VIH y el cáncer

*Carlos Villegas Valverde*[a]




Foto: Archivo


## Resumen

***Introducción:*** La magnitud de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) trasciende el problema de salud que encierra, ya que constituye el terreno propicio para generar otros, emergentes y reemergentes, de igual o mayor repercusión. En tal sentido, el cáncer incrementa su incidencia, gravedad y mortalidad en los pacientes VIH positivos. Esta asociación se da en las áreas de la epidemiología, patogenia, fisiopatología, clínica y terapéutica.

***Métodos:*** Para actualizar estas relaciones se realizó una amplia revisión documental, aplicándose métodos teóricos como análisis y síntesis y el histórico lógico.

***Desarrollo:*** El nexo más evidenciado en la génesis y desarrollo del cáncer, fue la disfunción del sistema inmune, mediante la inmunodeficiencia e inflamación crónica que induce el VIH. La complejidad de ambas enfermedades presupone un desafío a la hora de manejarlas clínica y terapéuticamente, por lo que se requiere un cambio de paradigma por parte de los servicios de salud. Sin embargo, no todos los elementos surgidos de la revisión son desfavorecedores, varios hallazgos en la conducta muestran beneficios para el paciente VIH positivo con cáncer. Asimismo, la prevención del cáncer en ellos es posible.

***Conclusiones:*** Las relaciones entre el VIH y el cáncer están sustentadas epidemiológicamente, además, existen evidencias de causalidad del VIH como favorecedor de la aparición de neoplasias malignas a nivel celular y molecular en sus patogenias. Sin embargo, no todo es negativo, hay evidencias de beneficios mutuos al abordar estos problemas de salud.


***Palabras clave:*** *VIH, sistema inmune, cáncer.*

## Integral vision of the relation between VIH infection and cancer


## Summary

***Introduction:*** The magnitude of the HIV infection transcends the health problem that holds, since it is the fertile ground to generate other, emerging and reemerging diseases, of equal or greater impact. In this regard, the cancer increases its incidence, severity and mortality in HIV positive patients. This association is given in the areas of epidemiology, pathogenesis, pathophysiology, clinical and therapeutic.

***Methods:*** To update these relations are conducted an extensive literature review; apply theoretical methods such as analysis and synthesis and the historical logic.

***Develop:*** The nexus most evident in the genesis and development of cancer was the dysfunction of the immune system,


[a]Laboratorio de Inmunología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: vilvalca@gmail.com, carlosvillega@infomed.sld.cu
Recibido: 19/06/14. Aceptado: 31/10/14.

using the immunodeficiency and chronic inflammation that induces HIV. The complexity of both diseases presupposes a challenge, to the hour of handle clinic and therapeutically, requiring a paradigm shift on the part of the services of health. However, not all the elements which have emerged from the review are negative, several findings in the conduct shown benefits for HIV-positive patient with cancer. Likewise, the prevention of cancer in them is possible.

***Conclusions:*** The relationship between HIV and cancer are supported epidemiologically, moreover, there is evidence of causality of HIV as conducive to the emergence of malignant neoplasms to cellular and molecular level in their pathogenesis. However not everything is negative there is evidence of mutual benefits to address these health problems.

***Key words:*** *HIV, immune system, cancer.*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer al igual que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), constituyen 2 de los más grandes desafíos a los que se enfrenta la comunidad médica y científica mundial. Sin embargo, el primero es tan viejo como la historia de la humanidad y aún no se conoce su etiología, por lo que carece de tratamiento etiológico; el segundo, que tiene un poco más de 30 años de existencia, con etiología conocida, tampoco posee una cura definitiva[1-4].

El cáncer es un conjunto de alrededor de 200 enfermedades, caracterizadas por un crecimiento celular exagerado con destrucción de la arquitectura del tejido involucrado, acompañado de invasión y metástasis. El VIH es un retrovirus que produce una infección persistente y conduce a una inmunodepresión severa después de un largo período de latencia clínica[5-6].

En el mundo existen alrededor de 34 millones de personas viviendo con el VIH, anualmente se incrementan las cifras en 2,5 millones más, acompañados de una mortalidad de 1,7 millones de personas. Es una infección que deteriora la calidad de vida de quien la padece, en los países de alta endemicidad reduce la esperanza de vida al nacer, las tasas de fecundidad y natalidad, y disminuye los años potenciales de vida de la población. Adicionalmente, encierra otro problema de igual magnitud, creando el terreno propicio para la aparición de enfermedades emergentes y reemergentes como la tuberculosis, las cuales encuentran en esta población inmunodeficiente los reservorios ideales para perpetuarse[1-4].

En este mismo sentido, el cáncer muestra una repercusión similar en la sociedad. A partir del 2006 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que el cáncer era la segunda causa de muerte en los países desarrollados y la tercera a nivel mundial, existiendo una tendencia a acercarse a la primera causa de muerte. Tiene un impacto mayor que el VIH en la reducción de la esperanza de vida al nacer, por exhibir una prevalencia e incidencia más alta[1-5].

Precisamente, el cáncer es una de las enfermedades que se relaciona epidemiológica y clínicamente con el VIH, ya que varias neoplasias malignas son definitorias del síndrome de inmunodeficiencia adquirido (sida) y de forma general existe un aumento de la incidencia de otros tipos de cáncer en las personas seropositivas, lo que contribuye a la mortalidad en estos pacientes. Por otra parte, ciertos cánceres pueden incrementar el riesgo de infección por VIH[7-10].

Sin embargo, al parecer no todas las consecuencias de la coexistencia de ambas enfermedades son negativas. Existen evidencias científicas, tanto *in vitro* como *in vivo*, que proponen efectos antitumorales de ciertas proteínas producto del VIH como la proteína viral R "Vpr". La cual produce apoptosis vía caspasa-3 y mediante detención del ciclo celular en etapa $G_2$ en varios tipos de tumores como los melanomas. Esto abre un camino atractivo en las terapias antitumorales con empleo de virus[11].

### La infección por VIH se relaciona con un incremento de la incidencia del cáncer

El cáncer y el VIH se encuentran relacionados desde muchos puntos de vista, pero entre ambos existe un puente ineludible y es el sistema inmune (SI). Anteriormente se enfocaba al cáncer de forma reduccionista, donde se veía al tumor como un "saco de células neoplásicas" creciendo y expandiéndose anárquicamente. Actualmente, el enfoque es más integral pues se sabe que el tumor crece en un fino balance de señales entre las células neoplásicas y su microambiente donde se encuentran otras células



Foto: Archivo

como las endoteliales, fibroblastos, leucocitos, linfocitos, etcétera[12-13].

En el inicio y desarrollo del cáncer se encuentra involucrado el SI con su rol dual o bivalente, debido a que posee dentro de sus funciones evitar el desarrollo de tumores, a la par que se ha comprobado su participación favoreciendo su instauración y desarrollo. El fallo del funcionamiento del SI es uno de los factores bien establecidos en la aparición de neoplasias malignas.

Por otra parte el VIH cuando provoca inmunodeficiencia severa incrementa el riesgo del cáncer y a su vez, la aparición de ciertos cánceres constituye un marcador de progresión a sida. Existe una incidencia mucho mayor y evolución más rápida de neoplasias malignas en las personas con VIH que en las seronegativas, lo que emerge como un nuevo desafío. La coexistencia de ambas enfermedades incrementa la mortalidad en el individuo que las padece. En este mismo sentido, al incrementarse la incidencia y prevalencia de ambas enfermedades, disminuir la edad de aparición del cáncer desde 60 años a los 40 años e incrementarse la de la infección por el VIH –que se ha observado aumento de la incidencia en las personas mayores de 40–, es de esperar un aumento considerable de la coincidencia de las 2 enfermedades en una misma persona[14,15].

El uso de los antirretrovirales (ARV) modificó el curso natural de la infección por el VIH positivamente, reduciendo la mortalidad, la progresión a sida, las infecciones oportunistas y la incidencia de algunos cánceres relacionados con el sida. Esta terapia disminuye considerablemente la carga viral a niveles indetectables en la mayoría de los pacientes, siendo uno de los factores involucrados en el aumento de los linfocitos CD4+, los cuales son un indicador de mejora del funcionamiento del SI[16,17].

Sin embargo según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), sólo 9,7 millones de personas se benefician de este tipo de terapia. Por

El VIH, cuando provoca inmunodeficiencia severa, incrementa el riesgo del cáncer, y la aparición de ciertos cánceres constituye un marcador de progresión a sida. Existe una incidencia mucho mayor y evolución más rápida de neoplasias malignas en las personas con VIH que en las seronegativas. La coexistencia de ambas enfermedades incrementa la mortalidad en el individuo que las padece.

tanto, cabe esperar que 2 terceras partes de los infectados con el virus no se beneficien de las ventajas de los ARV. Estos medicamentos correctamente usados no solo mejoran la calidad y expectativa de vida en los seropositivos, sino que disminuyen la transmisibilidad del virus rompiendo la cadena de transmisión. De hecho, las medidas de protección, las labores educativas y el empleo de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) son las que han atenuado el incremento de la pandemia[3,16,17].

Al relacionar patogénicamente al cáncer y al VIH es necesario remitirse primero al nexo entre el cáncer y el SI, porque a la luz de los conocimientos actuales, no se ha podido demostrar que el VIH sea oncogénico *per se,* a pesar de ser un retrovirus. Los mecanismos involucrados en su potencial oncogénico son: la inflamación, la activación inmune crónica y la inmunodeficiencia que provocan este virus[16-18].

## Evolución del pensamiento en la relación del SI y el cáncer

Las primeras evidencias de la relación entre el cáncer y el SI, datan de 1863 cuando Rudolf Virchow planteó que: el "infiltrado linforeticular" reflejaba el origen del cáncer en los sitios de inflamación crónica, por lo que fue el primero que involucró a la inflamación dentro de esta enfermedad; posteriormente en la última década de ese siglo, William Coley publicó en 1893 una serie de casos donde trató tumores malignos, infiltrándolos con erisipelas y demostró que la activación del SI podría curar los tumores. Como se puede apreciar el papel bivalente (favorecedor y protector) del SI en el cáncer, fue evidente desde los inicios de su estudio[12,19].

En 1900 Paul Ehrlich enunció que en el organismo existían sustancias que protegían contra el desarrollo de los tumores, iniciando un camino cuyo postulado central era que el SI brindaba protección contra el desarrollo del cáncer. En la década de los años 50 del siglo pasado se obtuvieron las primeras evidencias de la inmunogenicidad de los tumores con los trabajos de Prehn y Main, con el uso del metilcolantreno como carcinógeno y trasplantando los tumores, incluso propusieron la primera clasificación de los antígenos tumorales. En 1970 Frank Macfarlán Burnet y Thomas Lewis profundizaron en estos mecanismos y crearon la teoría de la Vigilancia Inmunológica, la cual, a pesar de tener varios detractores, dominó el escenario de la relación entre SI y cáncer durante los siguientes 30 años del siglo XX[19,20].

En la segunda mitad del siglo pasado se inició la llamada "era de oro de la inmunología", surgieron varias teorías que explicaban, entre otros axiomas, un paradigma central en la inmunología como ciencia: la discriminación entre lo propio y lo extraño. Pero todas tenían interpretaciones en la relación SI y cáncer. A inicios de este siglo se amplió la teoría de la vigilancia inmunológica adaptativa con los elementos del SI innato, que también participan en la defensa contra los tumores. Paralelamente Douglas Hanahan y su equipo publican en el año 2000, las características distintivas del cáncer (Hallmarks of Cancer) y describieron 6[21]:

- Autosuficiencia en señales de crecimiento.
- Insensibilidad a la inhibición del crecimiento.
- Evasión de la apoptosis.
- Potencial replicativo ilimitado.
- Angiogénesis sostenida.
- Invasión y metástasis.

De esta forma se definen con claridad las invariantes que se observan en todas las células neoplásicas. En el 2011 el mismo autor incluyó 2 adicionales[21]:

- La reprogramación metabólica.
- La evasión del sistema inmune.

Además de estas 2 últimas características estableció 2 capacidades habilitantes, indispensables para la iniciación y promoción del cáncer[21]:

- Inestabilidad genética.
- La inflamación como promotora del tumor.

Así quedó demostrado, con evidencias científicas, que la participación del SI en el cáncer poseían un rol dual: por un lado en la protección contra los tumores, reflejando el carácter homeostático del sistema, con la necesidad de la células neoplásicas de evadirlo para poder progresar, y por otro, la inflamación propiciando el origen y desarrollo del cáncer.

En torno a toda esta información científica acumulada, y como resultados de sus propios trabajos experimentales en esta área, en 2011 Robert D. Schreiber y colaboradores propusieron una teoría que le dio orden a la cinética de esta doble funcionalidad del SI. Surgió así la teoría de la Inmunoedición Tumoral. Que resumía en 3 etapas evolutivas las relaciones entre el cáncer y el SI: *eliminación*, que retomó los postulados de la Vigilancia Inmunológica; seguida de *equilibrio,* en la que solo escapan a la eliminación variantes celulares que muestran ventaja sobre el SI, pero que permanecen "dormidas". En esta segunda etapa, la de mayor duración, el SI ejerce una presión selectiva sobre el tumor condicionando el surgimiento de células *variantes de escape*, sugiriendo que el tumor crece "esculpido por el SI". Posteriormente le sigue una última etapa de ***escape***, en la que células del tumor progresan en un microambiente apropiado de una inflamación crónica a predominio supresor[20,22].

## Los agentes biológicos pueden ser oncogénicos, sobre todo los virus

En la relación virus-cáncer, la evolución de las teorías comenzó, precisamente, por la Etiología Viral, propuesta por Peyton Rous en 1911, la cual no fue aceptada por la comunidad científica, debido a que como los tumores no eran contagiosos no podían ser de origen infeccioso. Cincuenta y cinco años después le fue otorgado a Peyton Rous el Nobel de Fisiología y Medicina, por sus aportes y el virus

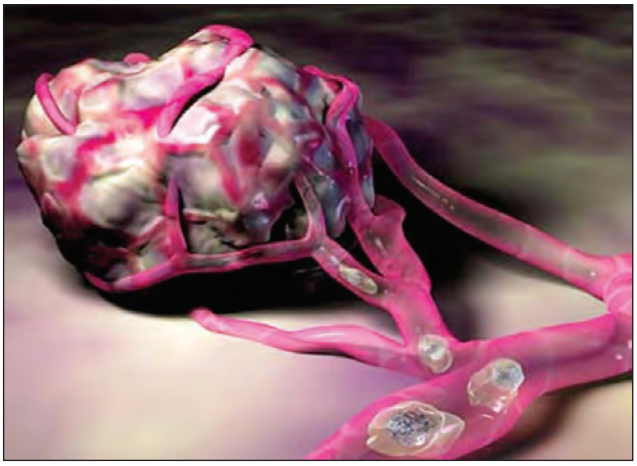


Foto: Archivo

descubierto por él lleva su nombre: *Rous sarcoma virus.* Sucesivamente surgieron nuevas teorías como la del Oncogén, la del Gen Supresor, la Genética, la Inflamación y recientemente los investigadores están enfocados en las células madres cancerosas. Lo más aceptado de todas es que cada una aportó al conocimiento del origen y desarrollo del cáncer y todas poseen postulados útiles[23,24].

Coincidió que en 2008 el Instituto Karolinska otorga el Premio Nobel a 3 investigadores, el primero, Harald zur Hausen, por sus aportes al papel de un virus como oncogénico: el virus del papiloma humano y su rol en el desarrollo del cáncer cérvico-uterino. Los otros 2 investigadores son Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier, por el descubrimiento del VIH. Curiosamente el premio fue otorgado a teorías que relacionan virus-inmunodeficiencia-cáncer.

Existen varios efectos producidos por los virus a nivel celular, que son compartidos por el proceso de carcinogénesis[18]:

- Incremento de la supervivencia celular.
- Aumento de la proliferación celular.
- Evasión del sistema inmune.

Cuando 2 agentes, procesos o fenómenos utilizan para su desarrollo los mismos sustratos materiales de la célula, es posible que aparezca una relación sinérgica como resultado. Sin embargo, como poseen un comportamiento de sistemas complejos (tanto la infección por el VIH como la carcinogénesis), también existen puntos críticos de re-

gulación que perjudican este beneficio mutuo y son susceptibles de ser identificados y utilizados como dianas terapéuticas, que afecten el progreso de ambas patogenias.

Esto sugiere que pueden coexistir eventos sinérgicos en las células infectadas por virus que potencian la transformación maligna, incluso tanto los virus como el cáncer utilizan mecanismos moleculares para evadir la defensa intracelular, por ejemplo, inducen la actividad proteosomal para degradar sustancias con actividad antiviral y antineoplásica por ubiquitinación, es decir, modifican en su beneficio los mecanismos de homeostasis intracelular[25].

Se han propuesto varios mecanismos por los que los agentes biológicos pueden contribuir la transformación maligna[18,26]:

- **Virus inductores de tumores:** mediante inducción de mitosis activación de oncogenes e inhibición de genes supresores de tumores. Por ejemplo, virus del Epstein-Barr (EBV), virus de la hepatitis B (HBV), herpes virus asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV), virus del papiloma humano (HPV) y el virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1).
- **Inflamación crónica:** a través de cambios en la expresión génica, alteración en el ADN y en las proteínas, inducción del ciclo celular y proliferación. Por ejemplo, el virus de la hepatitis C (HCV) y *Helicobacter pylori*.
- **Inmunosupresión crónica:** por alteración de la respuesta inmune celular citotóxica CD8+ y producción de factores inmunosupresores. Por ejemplo, virus de la inmunodeficiencia humana.




Sin embargo, los distintos agentes pueden involucrar varios mecanismos a la vez, por ejemplo, el HPV puede inducir transformación maligna a la vez que induce inflamación crónica y el VIH genera inmunosupresión e inflamación crónica con una activación inmune crónica, lo cual constituye uno de sus rasgos inmunopatogénicos clave.

## El VIH induce inflamación, activación inmune crónica e inmunodeficiencia, favoreciendo el desarrollo del cáncer

El VIH, a pesar de ser un retrovirus, no es oncogénico *per se,* estos virus en virtud de la enzima transcriptasa inversa lleva su ARN a ADN en contra del dogma central de la biología celular y molecular e integran dicho ADN al genoma de la célula infectada, varios de ellos sí son oncogénicos como el HTLV-1. No obstante, recientemente se está estudiando en profundidad el potencial oncogénico de VIH, ya que existen evidencias de que su inserción en el genoma no es al azar, sino que es dirigida a sitios donde existen genes transcripcionalmente activos. Esto pudiera conducir a desregulaciones en zonas donde existan oncogenes y genes supresores de tumores, sobre todo por la cantidad de copias de provirus insertadas[12,13].

La respuesta inmune contra el VIH exhibe un rol dual también debido a que defendiéndonos de la infección, colabora con la colonización del virus. A su vez el VIH aprovecha la respuesta inmune para diseminarse en el organismo[27].

Este virus utiliza para su tropismo un receptor celular específico, el CD4 y 2 correceptores, las moléculas CCR-5 y CXCR-4. Estas moléculas garantizan la entrada y el progreso del ciclo vital incluyendo su integración en el genoma. Además, puede entrar a las células mediante otros receptores conocidos como, receptores reconocedores de patrones (RRP),

que como su nombre lo indica, son receptores que reconocen estructuras moleculares altamente conservadas, asociadas a patógenos, daño celular y a moléculas propias desnaturalizadas. Existen múltiples RRP distribuidos en la membrana celular, endosomal, disueltos en el citoplasma y el nucleoplasma, así como solubles en el plasma sanguíneo. De forma que pueden captar señales en todos los compartimentos del organismo. Dentro de estos se encuentran los tipo Toll (TLR), Tipo NOD (NLR), tipo lectina C (CLR), tipo genes inducibles por ácido retinoico (RLR), entre muchos otros. Sin embargo, cuando el virus entra a la célula por algunos de estos RRP no se replica, pero sí puede almacenarse o ser destruido en compartimentos endosomales[27-31].

Una vez que el virus penetra al organismo puede infectar a cualquier célula que posea estas moléculas, como es el caso de las células dendríticas (CD), monocitos, macrófagos y linfocitos T CD4+. Como es de esperar en los macrófagos y CD, pueden entrar por ambas vías (por receptor y correceptor específicos y por RRP) pues estas células están especializadas en fagocitar, procesar y presentar antígenos a los linfocitos T. El papel de estas células presentadoras de antígenos en la infección por el VIH es: ser blanco del tropismo del virus y producir viriones nuevos, pero además amplifican y diseminan la infección, debido al proceso de presentación antigénica propician la transinfección de los linfocitos T CD4+ no solo a nivel local, sino sistémico ya que las CD migran a los órganos linfoides secundarios. Sin embargo, el hecho de endocitar el virus, digerirlo, presentar antígenos virales a los T CD4+ y T CD8+, forma parte normal de la defensa contra virus, por eso es que estas células tienen doble papel[27-30].

La estimulación de los RRP inducen activación de la célula e inducción de señales intracelulares proinflamatorias. Esto por un lado es requerido para que el provirus integrado sea traducido y produzca nuevos viriones, y por otro, libera un conjunto de sustancias que se han involucrado en la inflamación relacionada con el cáncer como son: la interleucina-6 (IL-6), IL-1, factor de necrosis tumoral α (TNF-α); quimiocinas proinflamatorias como CXCL10, CCL4 y CCL5. Estas sustancias son liberadas fundamentalmente, por células infectadas y no infectadas "espectadoras inocentes" [6,27-31].

Este mecanismo se perpetúa debido a la acción del propio VIH y otros microorganismos, estimulando los receptores tipo Toll (TLR) y tipo lectina C (LCR) en estas células del sistema inmune, los mayormente involucrados son TLR-3, TLR-8 y TLR-9 y un LCR específico denominado DC-SIGN expresado en células dendríticas. El resultado es la inducción de factores de transcripción como el AP-1, STAT-3 y el NF-ϰB, que regulan la expresión génica involucrada en la proliferación, superviviencia, inmortalidad celular y angiogénesis. Mientras más células CD4+ entren en activación, más efectiva se hace la propagación del VIH[6,27-31].

Estas citoquinas y factores trascripcionales son compartidos tanto en la inmunopatogenia del VIH como por la carcinogénesis. El VIH como infección persistente y crónica conlleva a la expresión de fenotipos exhaustos de linfocitos T y una inflamación supresora concomitante favoreciendo el crecimiento tumoral[7,32].

Otro ejemplo en este sentido es que tanto en la infección por VIH como en la carcinogénesis se modifican procesos celulares clave como la autofagia, que evita el desarrollo tumoral y la infección retroviral. Ambas enfermedades utilizan el grupo mTOR (blanco de la rapamicina de los mamíferos) que es una serin/treonin kinasa que participa como sensor energético y de estrés de la célula, para inhibir el proceso de autofagia, el cual se opone al desarrollo viral y carcinogénico.

Existen medicamentos que inhiben el mTOR iniciando y potenciando la autofagia, conduciendo a un posible control de la infección por el VIH y del cáncer, como la rapamicina, clonidina, vitamina E, tamoxifen, amiodarona, etc. Además, el fármaco antidiabético metformina, a través de su recientemente reconocida capacidad moduladora indirecta del eje AMPK/mTOR, conduce a efectos que se asocian a fenómenos básicos de mantenimiento celular al menos en modelos experimentales. Son numerosos los datos que indican que el eje AMPK/mTOR desempeña un papel crucial y multifuncional en la patogenia del cáncer y otros trastornos relacionados con la infección por VIH, de ahí que pueda incluirse la metformina dentro de

**Tabla 1.** Relación entre agentes biológicos con alta incidencia en pacientes VIH+ y neoplasias malignas asociadas

| Agente biológico | Neoplasias relacionadas |
|---|---|
| Herpes virus humano 8 | Sarcoma de Kaposi, linfoma de efusión primario y enfermedad multicéntrica de Castleman |
| Virus de Epstein-Barr | Linfoma de Burkitt<br>Carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma extranodal de células NK/T<br>Linfoma primario del sistema nervioso central |
| Virus del papiloma humano | Carcinoma del cérvix, vagina, pene, ano, cavidad oral, faringe, laringe y amígdalas |
| Virus de la hepatitis B y C | Carcinoma hepatocelular |
| M. tuberculosis | Cáncer de pulmón |

NK: Células Asesinas Naturales; T: Linfocitos T.

indicaciones todavía no ensayadas que incluyen el cáncer y la infección por VIH[25,33,34].

En la relación del VIH favoreciendo la aparición de procesos oncoproliferativos, es necesario hacer referencia a las coinfecciones e infecciones oportunistas, con agentes con evidente potencial oncogénico. Se tiene suficiente información en la asociación de ciertos agentes biológicos con procesos cancerosos tal como se puede apreciar en la **tabla 1**[18,26,35].

Siguiendo esta línea de pensamiento existen otros agentes biológicos que si bien no están relacionados con la aparición de neoplasias, producen inflamación crónica que se suma a la ya establecida por el propio VIH y por este mecanismo contribuyen al riesgo de desarrollar cáncer. Por ejemplo: la tuberculosis incrementa la incidencia de cáncer de pulmón en el paciente VIH+. La traslocación bacteriana a nivel del intestino es otro causante de inflamación crónica y activación inmune crónica, lo que favorece la aparición de cáncer de colon[36,37].

En la inmunopatogenia del VIH la inflamación y activación inmune crónica juegan un papel clave en el progreso de la infección y contribuyen a comorbilidades como fenómenos autoinmunes e incluso predisposición a ciertas neoplasias, con mayor repercusión de estos procesos a nivel de la mucosa intestinal, sistema nervioso central y órganos linfoides secundarios. Por tal motivo, las neoplasias en estos tejidos son más frecuentes[30,37-39].

## Evidencias clínico-epidemiológicas

En el curso natural de la infección por VIH se incrementan la incidencia de neoplasias malignas definitorias de sida (NDS) y de las no definitorias de sida (NNDS). Existen diferencias en cuanto al predominio de uno u otro tipo de neoplasias, debido al uso de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Las NDS predominan en los pacientes sin TARGA y la NNDS en los pacientes en régimen de TARGA, todo esto es condicionado por varios factores, entre los que se encuentran las infecciones oportunistas en los seropositvos sin TARGA que se relacionan con dichas NDS y en los que reciben TARGA no se favorecen las infecciones oportunistas y aumenta la expectativa de vida provocando la aparición predominantemente del tipo de NNDS[40-43].

En estos pacientes VIH+ el incremento de la incidencia de algún tipo de cáncer no solo está condicionado por la inflamación, la activación inmune crónica, la inmunodeficiencia y la infección por agentes biológicos oncogénicos, además, se le añaden otros factores de riesgo tradicionales como el hábito de fumar, el alcoholismo y el estrés mantenido[40-43].

Dentro de las NDS se encuentran[40-43]:

- Sarcoma de Kaposi.
- Linfomas no Hodgkin.
- Linfoma de Burkitt.
- Cáncer de cérvix.
- Linfoma primario del SNC.

En la actualidad están emergiendo algunos cánceres en los pacientes VIH+ como el de riñón y carcinoma escamoso conjuntival. En un estudio del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Uni-

**Tabla 2.** Riesgo relativo de algunas neoplasias malignas en los pacientes VIH+

| Tumor | RR |
|---|---|
| Sarcoma de Kaposi | > 1000 |
| Linfoma no-Hodgkin | 23 |
| Linfoma primario del SNC | 1020 |
| Cáncer de cérvix | 5 |
| Cáncer anal | 20 |
| Cáncer del pene | 8 |
| Cáncer de hígado | 3 |
| Cáncer de laringe | 3 |
| Cáncer de pulmón | 3 |
| Cáncer bucal y faríngeo | 2 |
| Otros canceres que no definen sida | 2 |

SNC: sistema nervioso central.

dos se calculó el riesgo relativo para un grupo de neoplasias malignas de aparición frecuente en las personas VIH+. En la **tabla 2** se observa la fuerza de asociación de NDS y de NNDS en pacientes VIH+, donde se aprecia que el sarcoma de Kaposi y los linfomas primarios del SNC muestran una fuerza de asociación muy alta demostrando la gran probabilidad de padecer estas neoplasias durante la infección por VIH. Valores de asociación parecidos a estos se observan en países de Europa y del continente americano. De forma general todos los cánceres tienen 2 veces más probabilidad de desarrollarse en los pacientes VIH que en la población seronegativa[8,40-45].

Clínicamente la manifestación del cáncer en el curso de la infección por VIH, adquiere características particulares: favorece la progresión a sida, aceleración de la progresión de los tumores, gran número de complicaciones relacionadas con el cáncer, mayor incidencia de un segundo tumor y mayor frecuencia de resistencia al tratamiento anticanceroso. Con respecto a la mortalidad, esta es mayor en estas personas que en la población general, con una predilección desproporcionada por ciertos tumores, por ejemplo los linfomas cerebrales, el cáncer de hígado y pulmón tienen muy alta la letalidad. En este mismo análisis comparando la mortalidad en la NDS con la NNDS, se ha observado que es mayor en las primeras[44-45].

Estas características se deben a varios factores dentro de los que se encuentran el estado inmunológico del paciente al diagnóstico del cáncer, falta en el control de la viremia por fallo de la TARGA, estadio del cáncer al diagnóstico y la terapéutica empleada.

## Ciertos tipos de cáncer pueden incrementar la posibilidad de infección por VIH

Hasta aquí se ha analizado una relación de causalidad entre el VIH y el cáncer de tipo favorecedora, donde el primero contribuye a la aparición del segundo, fundamentado patogénica y epidemiológicamente. Sin embargo, algunos cánceres, cuya incidencia está en ascenso, como el cérvico-uterino, aparecen fundamentalmente en mujeres sexualmente activas. El mismo desarrolla inflamación y erosiones en la mucosa del cerviz, lo que incrementa varias veces la probabilidad de padecer la infección por VIH, en caso de ponerse en contacto con este virus. Lo mismo sucede con los cánceres de recto y ano, que afecta a ambos sexos. Este patrón cronológico, de pacientes en tratamiento para estos tipos de tumores que eran seronegativos al diagnóstico y debutan con VIH durante el seguimiento, se ha incrementado. Sin embargo, como estos tumores se relacionan a su vez con el VPH, la vacunación profiláctica contra este virus tendrá un impacto positivo en su reducción[46].

Esto es debido, más que todo, a que el cáncer en estos casos se comporta como lo haría una infección de trasmisión sexual, en su contribución al riesgo de contraer el VIH. Asimismo, lo anteriormente comentado del descenso de las edades de aparición de los tumores que ha descendido, coincidiendo con edades de mayor actividad sexual de las personas, propicia la aparición de este tipo de relación. De estar las mucosas intactas, las probabilidades de contraer la infección del VIH por el contacto sexual serían menores y se ha estimado, por ejemplo[47], que para el riesgo por sexo vaginal receptivo la probabilidad es de 1/200 a 1/2000 y para el anal receptivo es de 1/10 a 1/1600[47].

Por supuesto esto se debe no solo a que las mucosas estén intactas pues se sabe que el virus las puede atravesar, pero si es un factor de resistencia demostrado.

Algunos cánceres, como el cérvico-uterino, aparecen fundamentalmente en mujeres sexualmente activas. El mismo desarrolla inflamación y erosiones en la mucosa del cerviz, lo que incrementa varias veces la probabilidad de padecer la infección por VIH, en caso de ponerse en contacto con este virus. Lo mismo sucede con los cánceres de recto y ano, que afecta a ambos sexos.

## Complejidad en el manejo de los pacientes con VIH y cáncer

La inmunodepresión causada por el VIH favorece la progresión y agresividad del cáncer en quienes los padecen, por tal motivo los tratamientos deben ser correctamente establecidos.

El manejo de estos pacientes resulta complejo debido a varias condicionantes:

- Los estándares terapéuticos contra el cáncer (quimioterapia y radioterapia), incluidos los esteroides, son inmunodepresores y profundizan la inmunodeficiencia preexistente. Esto puede generar temor por parte del médico de asistencia y no usar los esquemas habituales para evitar repercusión sobre el estado inmune del paciente.
- Estas enfermedades no se pueden controlar con monoterapia, se emplean múltiples drogas y procederes.
- Los antirretrovirales poseen toxicidades que se suman a las de los antineoplásicos y muestran interacciones medicamentosas en fases farmacéutica y farmacocinética. Esto provoca muchas reacciones adversas al punto que los pacientes manifiesten que prefieren la enfermedad a los efectos de los medicamentos[16].
- Los antirretrovirales requieren múltiples tomas al día permanentemente, y los antineoplásicos también exigen regímenes especiales, mediante sesiones de tratamiento o varias administraciones diarias. Esto conduce a que no exista adherencia al tratamiento, con el fracaso terapéutico consecuente.
- Tanto los antirretrovirales como los antineoplásicos son de uso prolongado.
- Estos pacientes requieren, frecuentemente, el uso de antibióticos, lo que adiciona un tercer grupo farmacéutico a coctel.
- No se ha acumulado evidencia científica proveniente de ensayos clínicos, donde se evalúen antineoplásicos en los pacientes VIH+ con cáncer, ni donde se evalúen antirretrovirales en pacientes con ambas enfermedades. Actualmente se han comenzado a diseñar ensayos destinados a evaluar antineoplásicos en personas VIH+ como por ejemplo el sunitinib, que es factible por ser una medicación oral[45,48].
- El embarazo es otro elemento que introduce más complejidad al manejo de mujeres con VIH y cáncer, por ejemplo, se ha observado que existe una elevada prevalencia del HPV en pacientes VIH+, a predominio de los serotipos de alto riesgo de malignidad como el 16 y 18. Se ha encontrado que el embarazo acelera el desarrollo de las lesiones intraepiteliales. Sin embargo, el uso de TARGA produce regresión de las lesiones cervicales, esto se ha relacionado con la recuperación del conteo de TCD4+ en ellas. Muchas veces requieren multiterapia, control estricto de la carga viral e incluso cirugía durante su embarazo[49].
- Otro elemento a valorar de estos pacientes es su seguimiento, ya que es requerido un amplio grupo de análisis no solo para clasificar o estudiar ambas enfermedades, sino que se deben indicar baterías solo para la evaluación y respuesta a los tratamientos, esto conlleva a múltiples tomas de muestras de sangre, exámenes imagenológicos y anatomopatológicos. La cronología y sistematicidad de sus indicaciones debe de ser bien colegiada. A medida que existe mayor conocimiento de cada enfermedad, se adicionan categorías y subcategorías a las cuales asignar a cada paciente.

No cabe duda de que el hecho de concomitar ambas enfermedades en una persona, presupone desafíos adicionales a los médicos de asistencia y a los investigadores en esta área de la medicina.

**La complejidad que estas enfermedades poseen, se puede afrontar con cambios de paradigmas en la conducta ante estos pacientes**

En la asistencia médica se requiere de un equipo multidisciplinario integrado por médicos, psicólogos y trabajadores sociales, con el propósito de colegiar el manejo integral del paciente, de forma tal que las conductas adoptadas sean el resultado de un consenso del equipo de atención. Por ejemplo, el cáncer requiere para su diagnóstico y tratamiento de un abordaje interdisciplinario.

En medicina existe un aforismo que plantea: "existen enfermos no enfermedades" y no cabe duda de que es verdad, ya que cada persona desarrolla la enfermedad de forma particular. Este mismo aforismo se puede aplicar al tratamiento de cada paciente. En la actualidad se está sistematizando el principio de la medicina personalizada, "el traje a la medida", donde el tratamiento también lo es. Para establecer un tratamiento personalizado es necesario un conjunto de precisiones a tener en cuenta[50]:

- Elementos de farmacogénetica y farmacogenómica.
- Un dominio extenso de la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos disponibles.
- Contar con una variedad de fármacos que permita ponderar las elecciones.
- Disponer de nuevas tecnología de estudios que minimicen la frecuencia e invasividad de las tomas de muestras del paciente, y sobre todo, que se les puedan aplicar múltiples determinaciones. El ejemplo más evidente de esto el uso de los microarreglos en tejido contra el bloque de biopsia convencional. Con el primero se pueden realizar muchas determinaciones a la vez, condición que es requerida en la actualidad, ya que se disponen de numerosos biomarcadores a evaluar al unísono en un mismo paciente.
- Establecer predictores de respuesta. Quizás este sea el elemento más importante al elegir la combinación terapéutica para un paciente determinado. Hoy se disponen de numerosos biomarcadores genéticos, epigenéticos, inmunológicos y moleculares que sugieren qué paciente se beneficiará y quién no, de un medicamento determinado. Es conocido que no todos los pacientes se pueden beneficiar por igual de un fármaco específico. La variedad de biomarcadores expresados y no expresados en una enfermedad es enorme por lo que hoy no se puede hablar de patrones ni mucho menos de un marcador, se requieren las llamadas "firmas de biomarcadores" que están siendo bien caracterizadas. Por ejemplo, en la inmunohistoquímica, debido a esto, su lectura no involucra solo al patólogo, es imprescindible el uso de software para su identificación. Un ejemplo sencillo de la utilidad de predictores de respuesta es el uso del Maraviroc, una droga que bloquea el correceptor CCR-5 y así la entrada del VIH a la célula; no tiene sentido su indicación en un paciente infectado por una cepa de tipo X4 que tiene tropismo por el correceptor CXCR-4. No se pueden usar los medicamentos porque sean antivirales y ya, si se tiene la evidencia de que solo ciertos pacientes se benefician, hay que someterlos a evaluación antes de prescribirlos, e incluso se está concurriendo en mal praxis médica si no se hace[31,51-52].
- Establecer predictores pronósticos. Estos reciben el mismo abordaje que los anteriores. Su importancia radica en la necesidad de evaluar y monitorizar las respuestas al tratamiento, indicándole al equipo médico cuándo cambiar o modificar la terapéutica. También orientan en cuanto al tiempo de supervivencia de los pacientes.



Foto: Archivo



Foto: Archivo

Actualmente en la infección por VIH se han descubiertos biomarcadores que predicen el tipo de progresión, por ejemplo, el llamado "set point" de la carga viral al finalizar la fase aguda inicial, combinado con el tipo de cepa (R5, X4 o R5X4), conteo de CD4 y el haplotipo del sistema de histocompatibilidad entre otros factores. Lo mismo sucede con la evaluación de la integridad del sistema inmune como los que indican la senectud y agotamiento linfocitario. En el uso de los antirretrovirales la evaluación y predicción de resistencias es obligada para el éxito del TARGA. En el cáncer la pléyade de marcadores es mucho mayor, por eso el manejo de un paciente con ambas enfermedades requiere enfoque interdisciplinario que involucra a especialidades clínicas, preclínicas y básicas[47].

Otro elemento a tener en cuenta en el cambio de paradigma para tratar ambas enfermedades en un mismo paciente, es crear nuevas estrategias terapéuticas:

- Diseñar ensayos clínicos encaminados a evaluar fármacos y estándares antineoplásicos en los VIH+.
- Buscar medicamentos que actúen contra ambas enfermedades a la vez.
- El conocimiento de todas las "ómicas" y esclarecimiento de rutas metabólicas y funcionamiento molecular ha permitido descubrir nuevas aplicaciones a viejas drogas y procederes. De esto se pueden beneficiar el paciente con VIH y con cáncer, estos fármacos tienen la ventaja de que ya se conoce su toxicidad y dosis máxima tolerable, así como los efectos adversos, solo se requiere establecer las dosis terapéuticas u óptimas para su nueva aplicación. En el VIH se pueden citar[25]:
  - Talidomida.
  - Ácido valproico.
  - Vitamina E.

- En el caso del cáncer también se pueden citar ejemplos:
  - Las propias drogas anticancerosas a ciertas dosis poseen efectos inmunoestimulantes[53,54].
  - La metformina posee efectos antineoplásicos a través del grupo mTOR y posee efectos adyuvantes en la inmunoterapia al expandir el compartimento de memoria[55,56].

El control crónico de estas enfermedades es posible. Por el momento no se tiene la cura definitiva ni para el VIH ni el Cáncer, pero se puede lograr un control efectivo por largos periodos para las 2. Muchos médicos no ven el éxito terapéutico en el cáncer si no desaparece el tumor, los intervalos libre de progresión y la supervivencia libre de progresión son también, objetivos terapéuticos plausibles, al menos mientras no se tenga la cura. Estos preceptos se aplican al VIH, mientras no se tenga la cura esterilizadora, la cura funcional debe ser la meta a seguir.

Se requiere el uso de múltiples drogas a la vez. No se puede pretender controlar enfermedades con patogenias de comportamiento complejo, donde existen lazos de redundancia, robustez y retroalimentación positivas con un solo medicamento. La selección de combinaciones debe encaminarse a cubrir blancos secuenciales, sinérgicos, críticos y no solo, como en caso del VIH, sobre el propio virus sino sobre rutas celulares utilizadas por él.

Como ya se mencionó, para ninguna de las 2 dolencias, existe tratamiento curativo definitivo por lo que se tienen que seguir diseñando investigaciones para la búsqueda de nuevas drogas para nuevos blancos. Se pueden buscar nuevas drogas para blan-

cos conocidos perfeccionando su actividad y permitiendo combinar varias drogas en fase farmacéutica para reducir el número de comprimidos a tomar.

Un campo muy atractivo para el manejo integral de estas enfermedades es la inmunoterapia en toda su extensión. Esta presenta varias ventajas sobre los procedimientos convencionales:

- Su empleo pudiera conducir a la interrupción de la terapia estándar sin aparición de recaídas.
- Permite mejorar el funcionamiento del sistema inmune, el cual está involucrado directamente en ambas patogenias y fisiopatologías.
- Con el empleo de biológicos se puede simular el funcionamiento del sistema y recuperar funciones perdidas.
- La mejoría de las funciones puede ser permanente o al menos por periodos prolongados.
- Puede ser destinada a tratamientos preventivos, profilácticos o curativos.

Como desventajas evidentes se encuentran la complejidad de su empleo y su alto costo. Dentro de esta modalidad están los anticuerpos monoclonales, citocinas y sus antagonistas, factores estimuladores de colonia, vacunas preventivas y terapéuticas y las más complejas: las terapias celulares. Estas últimas incluyen una variedad de tecnologías que incluyen[54,57,58]:

- Transferencia de células adoptivas. Manipuladas genéticamente como las CD8+ autólogas con receptor T de alta especificidad o biespecíficas y la tecnología de anticuerpos quimérico receptor de células T (CAR).
- Células infiltrantes de tumor (TIL) .
- Terapia con células madre, células dendríticas pulsadas y *natural killer*.
- Trasplante de médula ósea alogénico o isogénico.

Estas inmunoterapias se pueden aplicar solas, combinadas entre sí o asociadas con estándares terapéuticos cuyos resultados son mucho mejores. Por ejemplo, radio y quimioterapias metronómicas seguidas de vacunas.

## Existen beneficios para el paciente con VIH y cáncer

Existen personas curadas del VIH y de cáncer, debido a la terapia de trasplante de médula ósea alogénica, indicadas para tratar el cáncer concomitante de estas personas. El primer caso fue Timothy Brown paciente VIH positivo, que adquirió un tipo de leucemia y recibió como tratamiento un trasplante de médula ósea procedente de un donante que tenía una mutación del receptor CCR5. En la actualidad mantiene evidencias de curación de ambas enfermedades. Si bien es una terapéutica provista de riesgos importantes, es el único proceder que ha arrojado estos resultados seriamente comprobados[59].

Los inhibidores de proteasas utilizados en el tratamiento del VIH, hace varios años han demostrado su eficacia en el tratamiento del cáncer, los mecanismos involucrados son: estrés en los retículos endoplasmáticos, apoptosis por vías intrínseca y extrínseca y otros tipos de muerte celular, activación de la autofagia, bloqueo de señales factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento parecido a la insulina I (IGF-I) vía inhibición de la tirosin kinasa AKT. Estos son utilizados por medicamentos antineoplásicos conocidos como el cisplatino. La potencia anticancerosa varía según el medicamento y la dosis. Existen algunos ejemplos bien documentados[60-63]:

- El nelfinavir ha surgido como un nuevo anticanceroso, con efectos pleiotrópicos sobre mecanismos de autofagia, estrés del retículo endoplasmático y apoptosis en más de 9 tipos de cáncer[61].
- En otro estudio se comprobó el efecto antitumoral del lopinavir, que tiene como blanco las células madres cancerosas en su versión más indiferenciada, tipo embrionarias. Este fármaco tiene toxicidad selectiva dosis dependiente sobre este tipo de célula madre que aparece en tumores sólidos de mal pronóstico[62].
- El Saquinavir otro inhibidor de las proteasas, produce estrés en el retículo endoplasmático, apoptosis y autofagia en células de cáncer de ovario tanto quimiorresistentes como quimiosensibles, abriendo oportunidades al tratamiento de este tipo de cáncer[63].

Existen evidencias de causalidad del VIH como favorecedor de la aparición de neoplasias malignas a nivel celular y molecular en sus patogenias. Esto requiere que el equipo médico adopte nuevas estrategias para afrontar ambas enfermedades cuando coexisten en la misma persona. Sin embargo, hay evidencias de beneficios mutuos al abordar estos problemas de salud.

En este mismo sentido, recientes estudios han mostrado más beneficios de esta relación VIH-cáncer. Una proteína producto de genes accesorios del VIH, la Vpr que tiene dentro de sus funciones traslocar el complejo de preintegración al núcleo y detener el ciclo celular en la etapa $G_2$ en la cual el VIH se replica intensamente, sin embargo, en las células cancerosas induce apoptosis. El uso de una muteína de esta proteína, la C81, que es una forma truncada carboxiterminal de su contraparte nativa, mostró ser mucho más potente como anticancerosa ya que detiene el ciclo celular en etapa $G_1$.[11]

## La prevención del cáncer en el paciente VIH es posible

Las medidas de promoción de salud, prevención primaria y secundaria reducen considerablemente la aparición del cáncer en el paciente VIH+. Aquí se pueden citar:

- Adecuada nutrición: la dieta es esencial para evitar el cáncer y también mejorar el sistema inmune, los aspectos a tener en cuenta son: el balance energético correcto, la cantidad apropiada de principios básicos de la alimentación y los micronutrientes[64,65].
- Una medida importante es la higiene de los alimentos y el agua pues entre muchos beneficios, reduce la infección y proliferación bacteriana en el intestino, reduciendo la inflamación y traslocación bacteriana a nivel de esta mucosa, que es uno de los mecanismos más potentes para la activación crónica en el paciente con VIH. Realizar prevención y tratamiento de las infecciones oportunistas enérgicamente.[37]
- Prevención de otras ITS. No solo se evita la progresión del VIH sino que se evita la infección por agentes oncogénicos.
- Vacunar contra VPH 16 y 18. Existen estas vacunas disponibles, efectivas y no son riesgosas para pacientes VIH, sobre todo si mantienen un control adecuado de la carga viral y del conteo de TCD4+[66-67].
- Establecer correctamente la TARGA.
- Lograr mantener los TCD4+ por encima de 500 cel/mm$^3$ y carga viral por debajo de 400 copias/ml.
- Erradicación de lesiones premalignas detectadas.
- Realizar pesquisa activa del cáncer para garantizar diagnóstico precoz. Prevención secundaria.

## CONCLUSIONES

Las relaciones entre el VIH y el cáncer están sustentadas epidemiológicamente, además, existen evidencias de causalidad del VIH como favorecedor de la aparición de neoplasias malignas a nivel celular y molecular en sus patogenias. Esto requiere que el equipo médico adopte nuevas estrategias para afrontar ambas enfermedades cuando coexisten en la misma persona. Constituye un reto para los investigadores que deben buscar soluciones para 2 enfermedades de comportamiento complejo. Sin embargo, no todo es negativo; hay evidencias de beneficios mutuos al abordar estos problemas de salud. El desafío futuro es individualizar la terapia, continuar la búsqueda de los tratamientos etiológicos y comprender mejor la relación entre las 2 entidades. ●

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pol JG, Rességuier J, Lichty BD. Oncolytic viruses: a step into cancer immunotherapy. Virus Adapt Treat 2012; 4:1-21.
2. Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012. Disponible en: http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/20121120_globalreport2012/globalreport/ Revisado: (20 de agosto de 2013)
3. WHO: Number of people receiving antiretroviral therapy in low and middle imcome countries, December 2012. [Citado: 20 de agosto de 2013]. Disponible en: http://www.who.int/hiv/data/ARTmap2013.png

4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
5. Song Y, Samulski D, Van Dyke TA. Cancer: A Conceptual Framework. En: DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th ed. New Haven: Lippincott Williams & Wilkins; 2008, p. 3-11.
6. Lint C, Bouchat S, Marcello A. HIV-1 transcription and latency: an update. Retrovirology. 2013;10:67-73.
7. Jafari S, Chan K, Aboulhosn K, Yip B, Lima VD, Hogg RS, et al. Trends in reported AIDS defining illnesses (ADIs) among participants in a universal antiretroviral therapy program: an observational study. AIDS Research and Therapy. 2011;8:31-36.
8. Calabresi A, Ferraresi A, Limina RM, Donato F, Scarcella C, Vassallo F, et al. A population-based database to study malignancies in HIV-infected patients in the Local Health Unit of Brescia (Northern Italy), period 1999-2009. Epidemiol Prev. 2013;37(2-3):153-60.
9. Cubasch H, Joffe M, Hanisch R, Schuz J, Neugut AI, Karstaedt A, et al. Breast cancer characteristics and HIV among 1,092 women in Soweto, South Africa. Breast Cancer Res Treat. 2013;140:177-86.
10. Ellis D, Bloch M, Franic T, Agrawal S, McCann L, Cunningham N, et al. Cancer, immunodeficiency and antiretroviral treatment: results from the Australian HIV Observational Database (AHOD). HIV Med. 2013;14(2):77-84.
11. Nonaka M, Hashimoto Y, Takeshima S, Aida Y. The human immunodeficiency virus type 1 Vpr protein and its carboxy-terminally truncated form induce apoptosis in tumor cells. Cancer Cell International. 2009;9:20-9.
12. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. Cell. 2010;140:883-99.
13. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008;454:436-44.
14. Achenbach CJ, Cole SR, Kitahata MM, Casper C, Willig JH, Mugavero MJ, et al. Mortality after cancer diagnosis in HIV-infected individuals treated with antiretroviral therapy. AIDS. 2011;25(5):691-700.
15. Ahmedin M, Montse J, Elizabeth G, Michael W, Thun J. Section 2: Global Cancer Incidence (Surveillance, Epidemiology, and End Results Database) En: DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th ed. New Haven: Lippincott Williams & Wilkins; 2008, p. 254-74.
16. Katlama C, Deeks SG, Autran B, Martinez-Picado J, van Lunzen J, Rouzioux C, et al. Barriers to a cure for HIV: new ways to target and eradicate HIV-1 reservoirs. Lancet. 2013;381(9883):2109-17.
17. Deeks SG, Autran B, Berkhout B, Benkirane M, Cairns S, Chomont N, et al. Towards an HIV cure: a global scientific strategy. Nat Rev Immunol. 2012;12:607-14.
18. Dalton-Griffin L, Kellam P. Infectious causes of cancer and their detection. J Biol. 2009;8:67-75.
19. Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive Strategies that are Mediated by Tumor Cells. Annu Rev Immunol. 2007.25:267-96.
20. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural Innate and Adaptive Immunity to Cancer. Annu Rev Immunol. 2011;29:235-71.
21. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011;144:646-74.
22. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. Science. 2011;331:1565-70.
23. Dosne Pasqualini C. La etiología del cáncer. Vigencia de cinco paradigmas sucesivos. Medicina (B Aires). 2003; 63(6):757-60.
24. Dosne Pasqualini C. La guerra contra el cáncer. Medicina (B Aires). 2011;71(5):3-12.
25. Scott Killian M. Dual role of autophagy in HIV-1 replication and pathogenesis. AIDS Research and Therapy. 2012;9:16-29.
26. Rook GA, Dalgleish A. Infection, immunoregulation, and cancer. Immunol Rev. 2011;240:141-59.
27. Tremblay MJ. HIV-1 and pattern-recognition receptors: a marriage of convenience. Nat Immunol. 2010;11:363-5.
28. Altfeld M, Fadda L, Frleta D, Bhardwaj N. DCs and NK cells: critical effectors in the immune response to HIV-1. Nat Rev Immunol. 2011;11:176-86.
29. Tsunetsugu-Yokota Y, Muhsen M. Development of human dendritic cells and their role in HIV infection: antiviral immunity versus HIV transmission. Front Microbiol. 2013; 4:178-5.
30. Mogensen TH, Melchjorsen J, Larsen CS, Paludan SR. Innate immune recognition and activation during HIV infection. Retrovirology. 2010;7:54-59.
31. Tan Q, Zhu Y, Li J, Chen Z, Han GW, Kufareva I, et al. Structure of the CCR5 Chemokine Receptor–HIV Entry Inhibitor Maraviroc Complex. Science 2013; Science DOI: 10.1126/science.1241475.
32. Jovena J, Menendezb JA. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana como modelo de envejecimiento prematuro: perspectivas e implicaciones. Med Clin. 2012;139(6):249-51.
33. Lee JH, Budanov AV,Park EJ, Birse R, Kim TE, Perkins GA, et al. Sestrin as a Feedback Inhibitor of TOR That Prevents Age-Related Pathologies. Science. 2010;327:1223-8.
34. Bland ML, Birnbaum MJ. Adapting to Energetic Stress. Science. 2011;332(6036):1387-8.
35. Berenguera J, Lagunab F, López-Aldeguerc J, Morenod S, Arribase JR, Arrizabalagaf J, et al. Prevention of opportunistic infections in HIV-infected adolescents and adults Recommendations of GESIDA/National AIDS Plan. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004;22(3):160-76.
36. Estébanez M, Soto CI, Ríos JJ, Arribasa JR. Actualización en la patología pulmonar relacionada con la infección VIH. Arch Bronconeumol. 2012;48(4):126-32.

37. Epple HJ, Zeitz M. HIV infection and the intestinal mucosal barrier. Ann New York Academy Sciences. 2012; 1258(1):19-24.
38. Benecke A, Gale M, Jr., Katze MG. Dynamics of innate immunity are key to chronic immune activation in AIDS. Curr opin HIV/AIDS. 2012;7(1):79-85.
39. Singh KK, Nathamu S, Adame A, Alire TU, Dumaop W, Gouaux B, et al. Expression of mannose binding lectin in HIV-1-infected brain: implications for HIV-related neuronal damage and neuroAIDS. Neurobehav HIV Med. 2011;3:41-52.
40. Meijide H, Mena A, Pernas B, Castro A, López S, Vázquez P, et al. Neoplasias en pacientes con infección por VIH. Estudio descriptivo de 129 casos en el período 1993-2010. Rev chil Infectol. 2013;30(2):1-12.
41. Yanik EL, Napravnik S, Cole SR, Achenbach CJ, Gopal S, Olshan A, et al. Incidence and Timing of Cancer in HIV-Infected Individuals Following Initiation of Combination Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis. 2013;57(5):756-64.
42. Hessol NA, Holly EA, Efird JT, Minkoff H, Schowalter K, Darragh TM, et al. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. AIDS. 2009;23(1):59-70.
43. Boulanger E, Gerard L, Gabarre J, Molina JM, Rapp C, Abino JF, et al. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. J Clin Oncol. 2005;23(19):4372-80.
44. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. AIDS. 2006; 20:1645-54.
45. Schmidt C. The Cancer–HIV/AIDS Treatment Conundrum. J Natl Cancer Inst. 2010;102(21):1615-7.
46. Frederica A, Gomes AT, Bonecini MG. Immune response in cervical dysplasia induced by human papillomavirus: the influence of human immunodeficiency virus-1 co-infection – Review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2005;100(1):1-12.
47. Kuritzkes DR, Walker BD. HIV-1: Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Treatment. En: Knipe, David M.; Howley, Peter M. Fields Virology, 5th Ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, p. 2188-2206.
48. Kao J, Chen CT, Tong CC, Packer SH, Schwartz M, Chen SH, et al. Concurrent sunitinib and stereotactic body radiotherapy for patients with oligometastases : Final report of a prospective clinical trial. Targ Oncol. 2013; DOI 10.1007/s11523-013-0280-y.
49. Tornatore M, Gonçalves CV, Steigleder M, Nunes F, Xavier A, Alves M, et al. Co-infections associated with human immunodeficiency virus type 1 in pregnant women from southern brazil: high rate of intraepithelial cervical lesions. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2012;107(2):205-10.
50. Ogino S, Galon J, Fuchs CS, Dranoff G. Cancer immunology-analysis of host and tumor factors for personalized medicine. Nat Rev Clin Oncol. 2011;8:711-9.
51. Desmetz C, Mange A, Maudelond T, Solassol J. Autoantibody signatures: progress and perspectives for early cancer detection. J Cell Mol Med. 2011; 15(10):2013-24.
52. Libera M, Kmieciak M, Idowu MO, Manjili R, Zhao Y, Grimes M, et al. A signature of immune function genes associated with recurrence-free survival in Breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2012;131:871-80.
53. Galluzzi L, Senovilla L, Zitvogel L, Kroemer G. The secret ally: immunostimulation by anticancer drugs. Nature Rev. 2012;11:215-33.
54. Immunotherapy of Cancer in 2012. CA Cancer J Clin. 2012; 61:1-27.
55. Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zarour H, Kalinski P, Ferrone S. Adler EM. Making Immunological Memories. Sci Signal. 2009;2(78):225-32.
56. Hand TW, Kaech SM. CD8 T-cell differentiation. Decreasing the TORC on memory CD8 T-cell formation. Immunol Cell Biol. 2009;87:571-3.
57. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nature Rev. 2012;12:252-64.
58. Schlom J. Therapeutic Cancer Vaccines: Current Status and Moving Forward. J Natl Cancer Inst. 2012;104:599-613.
59. Check E. Stem-cell transplants may purge HIV. Disponible en: http://www.nature.com/news/stem-cell-transplants-may-purge-hiv-1.13297#auth-1 Revisado: (27 de agosto de 2013)
60. Gills JJ, LoPiccolo J, Tsurutani J, Shoemaker RH, Best C, et al. Mones S. Abu-Asab3, Nelfinavir, A Lead HIV Protease Inhibitor, Is a Broad-Spectrum, Anticancer Agent that Induces Endoplasmic Reticulum Stress, Autophagy, and Apoptosis In vitro and In vivo. Clin Cancer Res. 2007;13:5183-90.
61. Gills JJ, Lopiccolo J, Dennis PA. Nelfinavir, a new anticancer drug with pleiotropic effects and many paths to autophagy. Autophagy. 2008; ¡4(1):107-9.
62. Darini CY, Martin P, Azoulay S, Drici MD, Hofman P, Obba S, et al. Targeting cancer stem cells expressing an embryonic signature with anti-proteases to decrease their tumor potential. Cell Death Dis. 2013;4:706-18.
63. McLean K, VanDeVen NA, Sorenson DR, Daudi S, Liu JR. The HIV protease inhibitor saquinavir induces endoplasmic reticulum stress, autophagy, and apoptosis in ovarian cancer cells. Gynecol Oncol. 2009;112(3):623-30.
64. Espantoso M. El rol de la nutrición en la etiología del cáncer. Renut. 2011;5(18):921-9.
65. Persival SS. Nutrition and Immunity: Balancing Diet and Immune Function. Nutr Today. 2011;46(1):12-7.
66. Russell M, Raheja V, Jaiyesimi R. Human papillomavirus vaccination in adolescence. 2013. [Citado: 29 de agosto de 2013] Disponible en: http://rsh.sagepub.com/content/early/2013/09/04/1757913913499091.long.
67. Eisenstein M. Public health: Prevention comes of age. Nature. 2012;488:11-13.

# MicroPET: tomografía por emisión de positrones para animales de laboratorio

*Víctor M. Lara Camacho[a], Javier Altamirano Ley[b]*




Foto: Cortesía del autor

[a]Laboratorio de MicroPET. Unidad PET/CT Ciclotrón. Facultad de Medicina. UNAM. México, DF.
[b] Director. Unidad PET/CT Ciclotrón. Facultad de Medicina. UNAM. México, DF.
Correspondencia: Laboratorio de MicroPET en Unidad PET/CT Ciclotrón, Facultad de Medicina, UNAM. PB de la Torre de Investigación de la Facultad de Medicina, UNAM.
Correo electrónico: draltaley@yahoo.com
Recibido: 17/09/2014. Aceptado: 03/11/2014.

## Resumen

El tomógrafo por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés *[positron emission tomography])* es una poderosa herramienta no invasiva para el diagnóstico clínico e investigación *in vivo* por medio de imágenes empleada en humanos y animales de laboratorio. Se han desarrollado equipos exclusivos para los diversos modelos animales con los beneficios de esta técnica para el estudio de diferentes enfermedades.
***Palabras clave:*** *Tomógrafo, PET, animales de laboratorio.*

## MicroPET: Positron emission tomography for laboratory animals

## Abstract

The positron emission tomography , PET scan (Positron Emission Tomography) is a powerful noninvasive tool for clinical diagnosis and research *in vivo* by means of images used in humans and laboratory animals. We have developed exclusive equipment for the various animal models with the benefits of this technique for the study of different diseases.
***Key words:*** *Tomography, PET scan, laboratory animals.*

## INTRODUCCIÓN

La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés *[positron emission tomography]*) es una poderosa herramienta no invasiva para el diag-

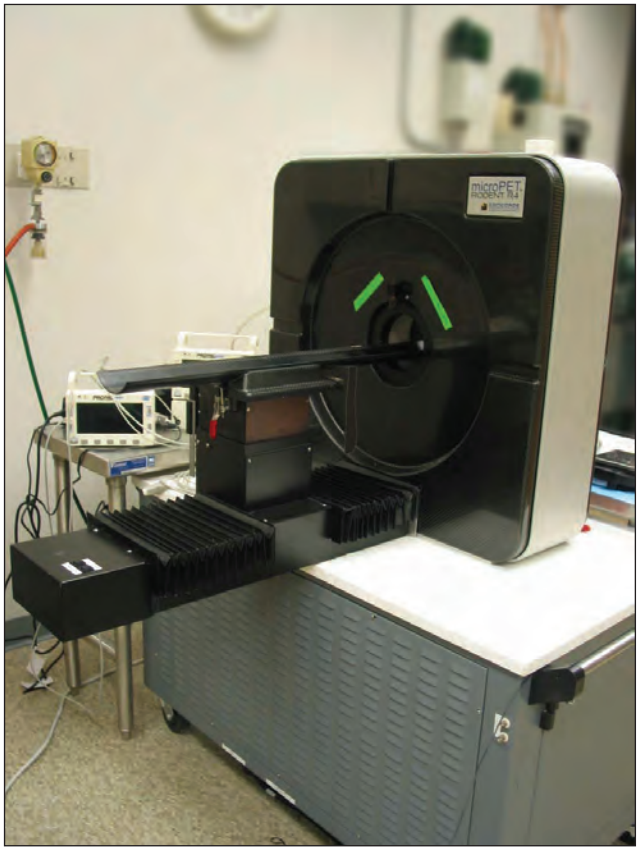



Foto: Archivo

**Figura 1.** Equipo MicroPET Focus 120.

**Tabla 1.** Características del equipo MicroPET Focus 120

| Resolución espacial | 1.4 mm en el campo de visión |
|---|---|
| Diámetro detector | 15 cm |
| Apertura | 10 cm |
| Campo de visión | 7.6 cm (axial), 10 cm (transaxial) |
| Campo de visión (movimiento de cama) | 30 cm |
| Bloque de detectores | 96 |
| Cristal centellador | LSO |
| Elementos de cristal | 13844 |
| Dimensión de los pixeles centelladores | 1.5 × 1.5 × 1.0 cm |
| Sensibilidad máxima | 7% en el campo de visión |

nóstico *in vivo* por medio de imágenes funcionales en oncología, cardiología y neurología principalmente. Actualmente, se emplea tanto en humanos como en animales de laboratorio para realizar diagnóstico clínico o investigación básica, respectivamente. Sin embargo, las diferencias entre ambos grupos de estudio, como por ejemplo, el tamaño, el peso, el volumen de sangre y el creciente uso de modelos animales para el estudio de diferentes enfermedades, hicieron posible que se desarrollaran equipos exclusivos para estos modelos con los beneficios de esta técnica.

Los primeros escáneres PET dedicados al estudio en animales (primates no humanos) fueron desarrollados a principio de los noventa por diferentes grupos de investigación. Entre ellos están el SHR-2000, desarrollado por Hamamatsu e instalado en su centro de investigación, en Japón. Un segundo equipo, el ECAT-713 fue desarrollado por CTI (Knoxville, TN) y fue instalado en la Universidad de California de los Ángeles[1] (UCLA). Posteriormente, el creciente interés en la investigación en PET, involucrando modelos murinos y el desarrollo de nuevo radiofármacos, dando lugar a otros sistemas de esta misma índole con electrónica más sofisticada y mejores características, con el fin de obtener imágenes con mejor resolución espacial. Entre estos se encuentran los desarrollados en universidades como el de la Universidad de Sherbrooke, Canadá, el MAD-PET en el Max-Plank de Munich, el YAP-PET de la Universidad de Jülich, Alemania y el SHR-7700 de Hamammatsu[1]. Más tarde, muchos de estos equipos dedicados al estudio en animales fueron fusionados con alguna otra técnica de imagenología como la tomografía computada (CT). Actualmente, la mayoría de los sistemas de tomografía por emisión de positrones para animales de laboratorio se encuentran en universidades o en algunas compañías. Entre los sistemas comerciales más comunes se encuentran el MicroPET Focus 120 (pequeños roedores), el Focus 220 (monos pequeños) y el Inveon DPET (fusión con CT) todos ellos manufacturados por Siemens. También, se encuentra el sistema High Density Avalance Chamber (HIDAC) desarrollado por Oxford Positron Systems. El Albira, desarrollado por Carestream; el LabPET de Gamma Medical/GE Healthcare y el Mosaic HP de Phillips[2].

## ¿QUÉ ES EL MICROPET?

La palabra MicroPET, que posiblemente es poco escuchada, es la abreviación de microtomografía por emisión de positrones *(positron emission microtomography)*, equipo dedicado a la adquisición de estudios en animales de laboratorio por medio de imágenes tipo PET. La característica principal de esta modalidad de imagen es proporcionar información metabólica a nivel molecular, que se logra a partir de la biodistribución de un radiofármaco. Así como también, obtener información de etapas tempranas de diferentes enfermedades como en la tumorigénesis, sin la necesidad de realizar disecación de órganos y tejidos. Otra ventaja es que al no ser invasiva la técnica, se puede realizar más de un estudio en el mismo sujeto.

## PRINCIPIO FÍSICO EN EL MICROPET Y DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA PET

El principio físico en el cual se basa la técnica de PET y por consiguiente el MicroPET, es el decaimiento beta más (β+), también llamado decaimiento por positrones. De manera más explícita, esta modalidad de imagen de la medicina nuclear molecular se basa en el uso de radionúclidos emisores de positrones incorporados a moléculas específicas de interés biológico. El positrón emitido es una antipartícula que experimenta el proceso de aniquilación tan pronto interaccionan con algún electrón en el medio. Del proceso se producen 2 fotones cuya suma de energía es igual a la suma de las masas en reposo del electrón-positrón (1.022 MeV). A los fotones generados se les conoce como fotones de aniquilación, poseen igual energía (511 keV) y siguen un camino antiparalelo, es decir, la dirección de uno respecto a otro es de 180°.

Para realizar un estudio tipo PET es necesaria la aplicación intravenosa y biodistribución de un radiofármaco (radiomarcado con emisores β+) que sigue una ruta metabólica específica y cuya vida media es relativamente corta (unos cuantos minutos u horas). Posteriormente se adquiere el estudio en una cámara o escáner PET, el cual consiste en miles de pequeños detectores de un material con número atómico relativamente alto, los cuales están distribuidos en una serie de anillos que rodean al sujeto de estudio. Los fotones de aniquilación provenientes del cuerpo del sujeto de estudio son la radiación registrada por el conjunto de detectores y proporcionan información espacio-temporal de la biodistribución del radiofármaco. A la forma de adquirir los datos se le conoce como detección en coincidencia, término que se refiere al hecho de registrar la señal de 2 fotones (antiparalelos provenientes de una misma aniquilación) que cumplan con una determinada energía (ventana de energía) y un tiempo determinado (ventana temporal)[3]. La reconstrucción de la imagen se lleva a cabo empleando algoritmos de reconstrucción, como por ejemplo la retroproyección filtrada (FBP) o algún otro método iterativo.

## CARACTERÍSTICAS DEL MICROPET DE LA FACULTAD DE MEDICINA

El microtomógrafo por emisión de positrones o microPET de la Facultad de Medicina de la UNAM, es un Focus 120 (Concorde Microsystem, Inc), de Siemens. Es un equipo dedicado a realizar estudios en especies pequeñas, generalmente roedores (ratas y ratones) **(figura 1)**.

Las principales características del equipo son los detectores de oxiortosilicato de lutecio (LSO), posee un *software* para la adquisición de datos que permite variar la ventana de energía en un rango de 0-814 keV y variar la ventana temporal (2, 6, 10 y 14 ns). Se pueden adquirir estudios estáticos y estudios dinámicos. El microPET también cuenta con algoritmos de reconstrucción tales como retroproyección filtrada (FBP) en 2D y OSEM (maximización de expectativas de subconjuntos ordenados) en 2D y 3D. Hace correcciones por atenuación, tiempo muerto y decaimiento[4]. Otras de las características de este equipo de microtomografía se muestran en la **tabla 1**.

La reciente implementación de diferentes radiofármacos emisores de positrones en la Unidad PET de la Facultad de Medicina hace del microPET una herramienta valiosa en su evaluación, estudiando desde la biodistribución normal hasta la captación del radiofármaco en órganos y tejidos con determinado interés, por ejemplo en parénquima neoplásico **(figura 2)**. El análisis en este tipo de imágenes se basa prácticamente en la obtención del valor de captación

estandarizado (SUV, por sus siglas en inglés), tanto con radiofármacos convencionales como son [$^{18}$F] FDG y [$^{11}$C]Acetato, como con no convencionales como los son [$^{68}$Ga]RGD y [$^{64}$Cu]PTSM o con radiofármacos dirigidos a blancos moleculares específicos como los de uso neurológicos, entre ellos [$^{11}$C] Raclopride, [$^{11}$C]DTBZ y [$^{18}$F]FDOPA entre otros[5].

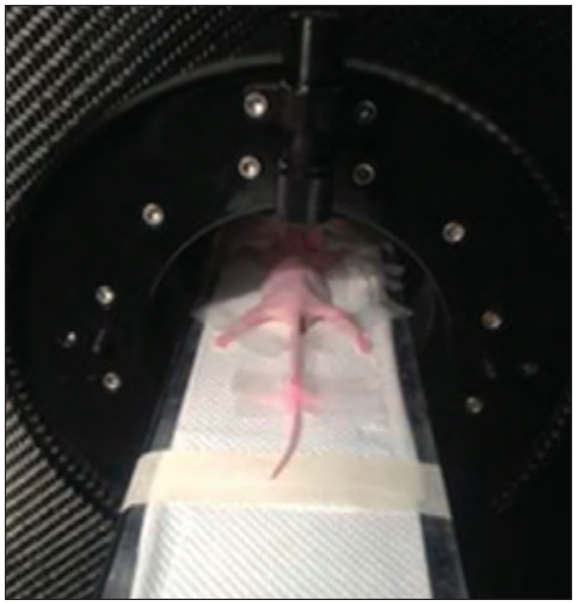


Foto: Cortesía del autor

**Figura 2.** Estudio en proceso de un modelo murino.

Actualmente, el Laboratorio de Investigación de Microtomografía por Emisión de Positrones cuenta con la infraestructura para funcionar no solo como una herramienta adicional en el control de calidad de los radiofármacos, sino también, para realizar y participar en diferentes proyectos de investigación de la Facultad de Medicina, de la Universidad o proyectos externos a esta casa de estudios **(figura 3)**.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Chatzzioannou AF. PET scanner dedicated to molecular imganing of small animal models. Molecular Imaging and Biology. 2002;4(1).
2. Yao R, Lecomte R, Crawford ES. Small-animal PET: Whtas is it, and why do we need it? Journal of Nuclear Medicine Technology. 2012;(3).
3. Lara Camacho VM. Radiopéptidos marcados con $^{18}$F para el diagnóstico temprano y específico de lesiones tumorales mediante tomografía por emisión de positrones. Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica), Posgrado en Ciencias Físicas, UNAM: 2010.
4. Alva-Sánchez H, Rodríguez-Balderas CA, Trejo-Ballado F, Lara- Camacho VM, Ávila-Rodríguez MA, Robles-Díaz G. Investigación preclínica por microPET en la UNAM. Revista de la Facultad de Medicina. 2012;55(3).
5. Lara Camacho VM, Ávila García M, Ávila Rodríguez MA. El MicroPET como una herramienta en la investigación preclínica y básica. Memoria Congreso Nacional de Física, San Luis Potosí, Méx. Octubre de 2013.

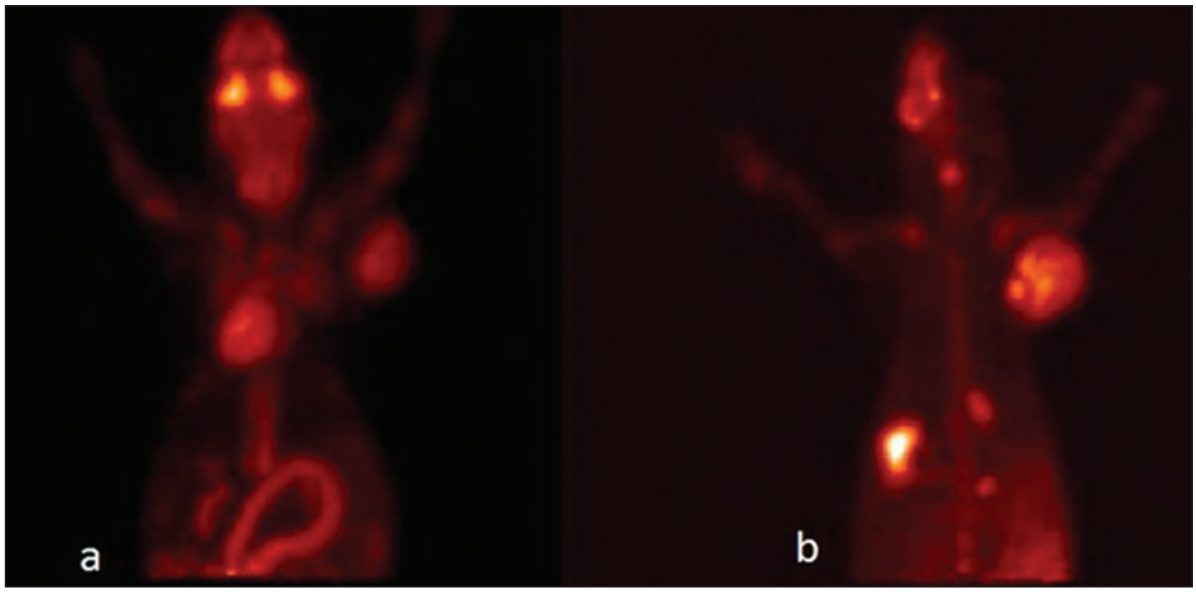




Foto: Cortesía del autor

**Figura 3.** Estudios microPET. **a)** Aplicando $^{18}$F-FDG, **b)** Aplicando $^{18}$F-FLT.

# Íleo biliar, una causa infrecuente de oclusión intestinal

## Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura

*Maribel Belmontes Castillo*[a], *Julio César Pintor Belmontes*[b]



Foto: Cortesía del autor


## RESUMEN

El íleo biliar, es una causa poco frecuente de oclusión intestinal. Representa del 1-4% de los casos de oclusión intestinal mecánica. Debe tenerse en mente en pacientes de edad avanzada con signos y síntomas de oclusión intestinal, antecedentes de litiasis vesicular y cuadros repetitivos de cólico biliar. La sospecha de esta patología y el diagnóstico temprano permiten brindar un tratamiento quirúrgico oportuno. En el siguiente artículo documentamos el abordaje diagnóstico y terapéutico de un caso de íleo biliar.


***Palabras clave:*** *Íleo biliar, lito, fístula colecistoentérica.*

[a]Servicio de Gastrocirugía. Unidad Médica de Alta Especialidad. Centro Médico Nacional Siglo XXI. México, DF.
[b]Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Renales. Unidad Médica de Alta Especialidad. Centro Médico Nacional de Occidente. Guadalajara, Jalisco.
Correspondencia: Maribel Belmontes Castillo. Juan N. Mirafuentes #10, edificio 19, departamento 101. Teléfono: 55 2560 1459.
Correo electrónico: belmontes_14@hotmail.com
Recibido: 02/09/2014. Aceptado: 05/11/2014.

## Gallstone ileus, a rare cause of intestinal obstruction: report of a case and review of the literature


## ABSTRACT

Gallstone ileus is an uncommon cause of intestinal obstruction. It represents the 1-4% cases of mechanical intestinal obstruction. It should be considered in elderly patients with symptoms of intestinal obstruction, a history of gallstones and biliary colic repetitive episodes. The suspicion of this disease and early diagnosis, allow to provide a timely surgical treatment. In the following article we document the diagnosis and treatment of a case of gallstone ileus.


***Key words:*** *Gallstone ileus, lithos, cholecystoenteric fistulas.*

## INTRODUCCIÓN

La obstrucción intestinal se define como la interrupción parcial o completa del tránsito intestinal. Constituyen el 20% de las admisiones quirúrgicas en el servicio de urgencias, y para su estudio se ha dividido en 3 tipos: obstrucción del lumen intestinal, lesiones intrínsecas y lesiones extrínsecas[1] **(tabla 1)**.

La principal causa de obstrucción del intestino delgado son las adherencias intrabdominales pos-

**Tabla 1.** Causas más comunes de obstrucción intestinal mecánica

| Obstrucción de la luz intestinal | Lesiones intrínsecas del intestino | Lesiones extrínsecas del intestino |
|---|---|---|
| Pólipos del intestino | Congénitas | Adherencias |
| Intususcepción | Neoplasias | Hernias externas |
| Cálculos biliares | Inflamatorias | Hernias internas |
| Cuerpos extraños | Traumáticas | Compresiones vasculares |

Obtenido y modificado a partir de: Morales-Saavedra JL (editor). Tratado de cirugía general. 2a ed. México, DF: Manual moderno; 2008.



Foto: Cortesía del autor

**Figura 1.** Radiografía de abdomen con adecuada distribución aérea a nivel de intestino delgado, presencia de pequeños niveles hidroaéreos a nivel de fosa ilíaca derecha (flecha).



Foto: Cortesía del autor

**Figura 2.** Tránsito intestinal con imagen ovoidea en intestino delgado que impide el paso del medio de contraste. 4:30 h posterior a la ingesta del medio de contraste (flecha).

tintervención quirúrgica en el 75% de los casos. La segunda causa son las hernias inguinales, femorales o ventrales[1].

El íleo biliar fue descrito por primera vez en 1654 por Erasmus Bartolim en un estudio de necropsia. Puede presentarse desde el estómago hasta el recto; el sitio más común es el intestino delgado[2]. Se considera una complicación rara de la colelitiasis, que representa el 1-4% de las causas de obstrucción intestinal mecánica; se presenta en 30-35 pacientes por millón de ingresos hospitalarios, con una incidencia máxima de entre 65-75 años y predominio sobre el sexo femenino 3.5-6:1[3,4]. Dentro de la literatura, el paciente más joven que se encuentra reportado es de 13 años, y el mayor, de 91 años[5].

El 50% de los pacientes tiene antecedente de litiasis vesicular, pero solo el 0.3-1.5% presentan íleo biliar. Debido a la falta de sospecha de este padecimiento, el diagnóstico se realiza con laparotomía exploradora en el 50% de los pacientes[2]. La presentación clínica depende del sitio de obstrucción y se puede manifestar como un episodio agudo,



Foto: Cortesía del autor

**Figura 3.** Enterolitotomía a 100 centímetros del ángulo de Treitz, con salida de lito.

crónico o intermitente de oclusión intestinal, lo cual dificulta su diagnóstico[3].

En relación al marco teórico y considerando la importancia de realizar un diagnóstico oportuno, se presenta un caso clínico así como una breve revisión del tema.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 70 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, sin antecedentes quirúrgicos ni crónicos degenerativos. Acude al servicio de urgencias por presencia de dolor abdominal en epigastrio e hipocondrio derecho 8/10 en la escala visual análoga, acompañado de náusea, vómito, ausencia de evacuaciones en los últimos 2 días, canalizando gases adecuadamente. A su ingreso al servicio de urgencias, se coloca sonda nasogástrica con gasto de 200 mililitros de líquido gastrobiliar. A la exploración física se encuentran mucosas orales secas, dolor en cuadrante inferior derecho (CID), peristalsis aumentada a este nivel, sin datos de irritación peritoneal. En radiografía de abdomen con presencia de un nivel hidroaéreo a nivel de la fosa ilíaca derecha (FID) **(figura 1)**.

Ingresa a piso de cirugía general con diagnóstico de oclusión intestinal, manejado de manera conservadora durante 48 h con mejoría parcial y tolerancia a la vía oral, 12 h después inicia nuevamente con datos de oclusión intestinal. Se solicita tránsito intestinal, donde presenta imagen radioopaca ovoidea a nivel de fosa ilíaca derecha ocluyendo el 90% de la luz del intestino delgado, ocasionando dilatación de intestino proximal **(figura 2)**. También se realiza tomografía de abdomen con dilatación de intestino

**Tabla 2.** Sitios más comunes de obstrucción del lito

| Localización | Porcentaje |
|---|---|
| Íleo | 60.5% |
| Yeyuno | 16.1% |
| Estómago | 14.2% |
| Colon | 4.1% |
| Duodeno | 3.5% |

Obtenido y modificado a partir de: Xin ZD, Guo QL, Feng Z, Xue HW, Chua YZ. Gallstone ileus: Case report and literature review. World J Gastroenterol. 2013;19(33):5586-9.

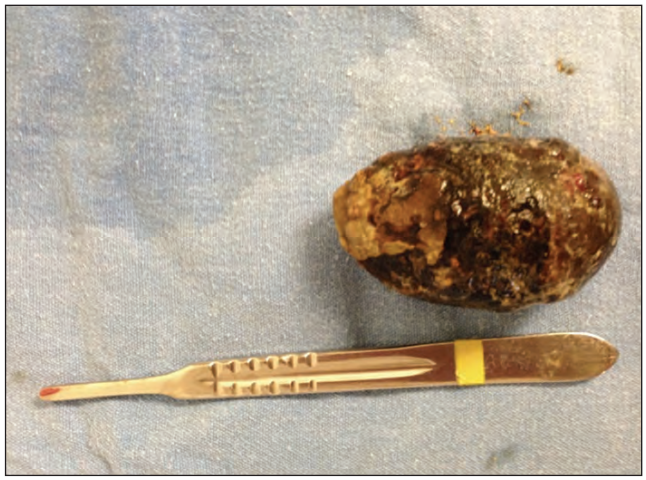


Foto: Cortesía del autor

**Figura 4.** Lito de 7 × 4 × 3 centímetros.

delgado y presencia de imagen ovoidea a nivel de fosa ilíaca derecha (FID), sugestivo de íleo biliar. El diagnóstico se estableció 4 días posteriores a su ingreso. Es programado para laparotomía exploradora y enterolitotomía, con presencia de lito impactado en yeyuno a 100 centímetros (cm) del ángulo de Treitz; se realiza enterolitotomía transversal a 10 cm del sitio de la obstrucción en el borde antimesentérico, se extrae lito de 7 × 4 × 3 cm **(figuras 3 y 4)**, posteriormente se realiza enterotomía en 2 planos **(figura 5)**. Se inicia dieta líquida en su quinto día posquirúrgico, con adecuada tolerancia a la vía oral. Egresa a su domicilio al séptimo día posquirúrgico. Actualmente el paciente se encuentra asintomático, en protocolo para colecistectomía y reparación de fístula bilioentérica.

## FISIOPATOLOGÍA

El íleo biliar es precedido por un episodio de colecistitis aguda, la inflamación recurrente de la vesícula biliar y de los tejidos adyacentes a la misma produce adherencia entre estas estructuras (generalmente el fondo de la vesícula y el duodeno), se presenta un efecto isquémico por disminución del flujo arterial, venoso y linfático; además de la presión ejercida por los litos, facilitan la erosión de las paredes y la formación de una fístula colecistoentérica que permite el paso de los litos hacia el intestino[5,6]. En raras ocasiones la fístula puede ser de origen iatrogénico, secundario a una esfinterotomía endoscópica por coledocolitiasis o a una cirugía biliodigestiva[2,7-9]. El sitio de localización más común de la fístula colecistoentérica es el duodeno (68-96.5%), seguida del íleon, colón (5-25%) y estómago. En una tercera parte de los pacientes no se documenta la presencia de un fístula bilioentérica, en estos casos la explicación es la migración del lito a través de la ámpula de Vater con posterior crecimiento *in situ*[5].

Es importante el tamaño del lito, ya que de éste depende si puede pasar espontáneamente a través del tracto gastrointestinal o puede impactarse en algún sitio. Los litos de 2-2.5 cm pasan de manera espontánea la mayoría de las veces, a través del tracto gastrointestinal en ausencia de patología digestiva (estenosis, espasmos, adherencias, enfermedad de Crohn), mientras que los litos mayores de 5 cm pueden llegar a impactarse en algún sitio y causar datos de oclusión intestinal. Las sustancias reactivas en la bilis pueden interactuar con el epitelio del intestino e inducir la impactación del cálculo biliar asociada con lesión de la mucosa. El íleon terminal y la válvula ileocecal son los sitios más comunes de obstrucción del lito ya que en esta zona el lumen es relativamente estrecho y el peristaltismo es potencialmente menos activo[7]. La obstrucción del lito en el duodeno ocurre en el 3-10% de los casos y se

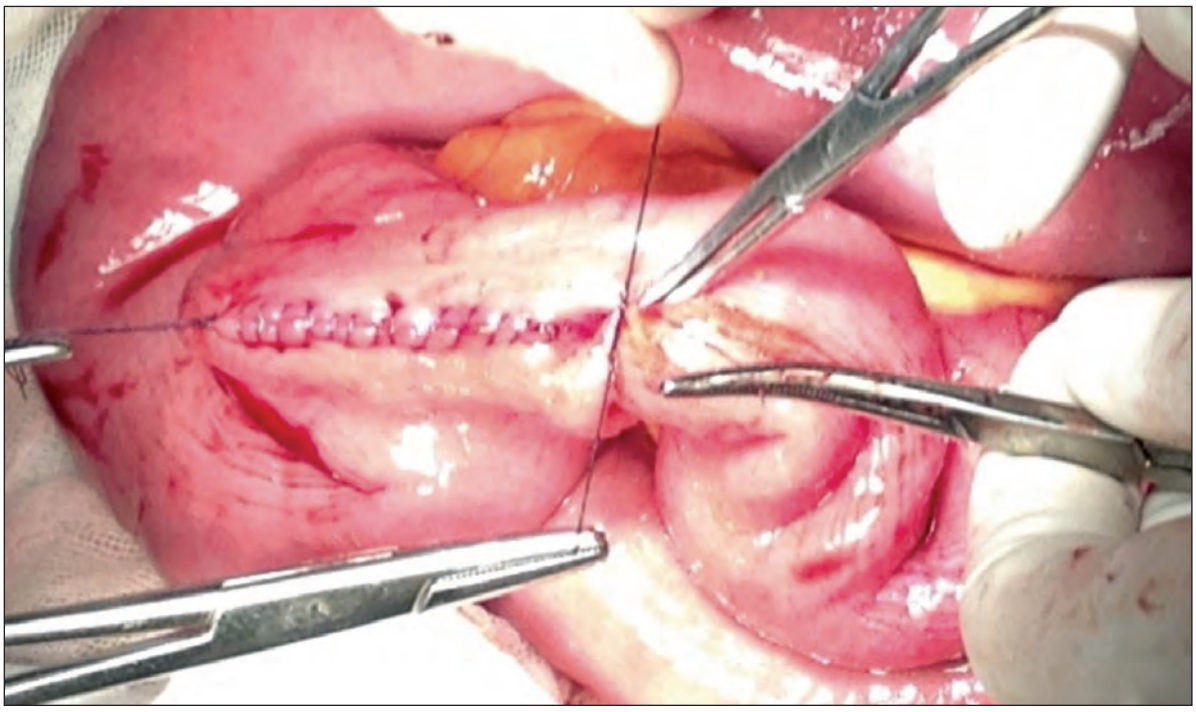


Foto: Cortesía del autor

**Figura 5.** Enterotomía de yeyuno en 2 planos.

conoce como síndrome de Bouveret, descrito por Bouveret en 1896[5].

Los sitios más frecuentes de obstrucción del lito se describen en la **tabla 2**.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del íleo biliar son insidiosos y pueden ser vagos, los pacientes se presentan con datos de obstrucción del intestino delgado incluyendo dolor abdominal, distensión abdominal, náuseas, vómito y en algunas ocasiones hematemesis por erosión de la mucosa secundaria a la migración del lito. Los síntomas pueden ser intermitentes como resultado del paso del lito, el cual puede alojarse y desalojarse en varios niveles del intestino, lo que retrasa el diagnóstico[9]. Además, pueden presentar desequilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hiponatremia), anorexia y pérdida de peso. La presencia de diarrea es frecuente y puede causar confusión con un cuadro de gastroenteritis[2].

El estudio de Cooperman, refiere que los pacientes presentas síntomas inespecíficos 7 días previos a su ingreso hospitalario y pasan un periodo de 7 a 10 días del inicio de los síntomas hasta la cirugía.

El sitio de localización más común de la fístula colecistoentérica es el duodeno (68-96.5%), seguida del íleon, colón (5-25%) y estómago. En una tercera parte de los pacientes no se documenta la presencia de un fístula bilioentérica, en estos casos la explicación es la migración del lito a través de la ámpula de Vater con posterior crecimiento *in situ*.

Es de gran utilidad investigar sobre el antecedente de litiasis vesicular para orientar el diagnóstico ya que se presenta en el 50% de los pacientes[5,9,11].

El 80-90% de los pacientes presentan enfermedades concomitantes: cardiovasculares, diabetes mellitus, lo cual empeora el pronóstico al sumarse estas comorbilidades, con un alto riesgo de mortalidad reportado de 7.5-15%[7].

## DIAGNÓSTICO

Es difícil realizar un diagnóstico oportuno ya que la mayoría de los pacientes se presentan con signos

**Tabla 3.** Sensibilidad y especificidad de las diferentes modalidades diagnosticas de íleo biliar

| Modalidad | Sensibilidad % | Especificidad % |
|---|---|---|
| Radiografía de abdomen | 43 | ND |
| Ultrasonido abdominal | 78 | ND |
| Tomografía de abdomen | 93 | 100% |

ND: no documentada.
Obtenido de: Chee SW, James MC. Pneumobilia: a case report and literature review on its surgical approaches. J Surg Tech Case Rep. 2013;5(1):27-31.

La cirugía recomendada por la mayoría de los autores es la enterolitotomía por presentar un bajo índice de complicaciones y cierre de la fístula de manera espontánea en el 50% de los casos. La enterolitotomía se realiza en forma longitudinal en el borde antimesentérico a una distancia de 15-20 cm proximales al sitio de la obstrucción en un área sana, posteriormente se procede a la extracción del lito y finalmente se realiza enterotomía transversa en 1 o 2 planos.

inespecíficos. El diagnóstico clínico preoperatorio puede establecerse con la tríada de Mordor: historia de litiasis vesicular, signos clínicos de colecistitis y obstrucción intestinal[5]. Dentro de los auxiliares diagnósticos se encuentran los siguientes:

La radiografía de abdomen es el primer estudio de gabinete que debe solicitarse, en esta se encuentran datos de obstrucción intestinal pero no se identifica su causa, ya que la mayoría de los litos no son lo suficientemente densos para ser detectados. En la radiografía se puede observar la tríada de Rigler, que consiste en neumobilia (aire en la vía biliar), imagen radiopaca ectópica (lito) y distensión intestinal; en menos del 50% de los casos la presencia de 2 signos son suficientes para considerar el diagnóstico[9]. También se puede encontrar la tétrada de Rigler: triada de Rigler, más cambio de posición del lito en relación al estudio radiográfico previo[5,10]. La neumobilia también se puede presentar posterior a derivaciones biliodigestivas, esfinterotomía endoscópica[5].

El ultrasonido puede confirmar la presencia de litos residuales en la vesícula biliar, litos ectópicos, fístula bilioentérica y en algunas ocasiones el lito impactado en el intestino[4,5].

La tomografía contrastada tiene una sensibilidad del 93% y especificidad del 100%, por lo que se considera el estudio óptimo para el diagnóstico de íleo biliar ya que puede determinar la localización y la causa de la obstrucción, además de determinar el nivel de la obstrucción, presencia del lito ectópico, tamaño del lito y presencia de fístula bilioentérica[5,9,10].

La comparación de la sensibilidad y especificidad de las modalidades diagnósticas se muestra en el **tabla 3**.

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es el alivio de la obstrucción intestinal, optimizar las condiciones del paciente antes de la intervención quirúrgica, con un adecuado balance hidroelectrolítico, manejo de las comorbilidades existentes como: enfermedades cardíacas, diabetes mellitus e infección[3,7].

El manejo es controversial e incluye: 1) enterotomía con extracción del lito (enterolitotomía), 2) enterotomía, extracción del lito, colecistectomía y cierre de la fístula, 3) resección intestinal, 4) resección intestinal y cierre de la fístula[10].

La cirugía recomendada por la mayoría de los autores es la enterolitotomía por presentar un bajo índice de complicaciones y cierre de la fístula de manera espontánea en el 50% de los casos[7]. La enterolitotomía se realiza en forma longitudinal en el borde antimesentérico a una distancia de 15-20 cm proximales al sitio de la obstrucción en un área sana,

posteriormente se procede a la extracción del lito y finalmente se realiza enterotomía transversa en 1 o 2 planos. Cuando el lito no puede ser movilizado para su extracción, existe compromiso vascular o perforación intestinal, se prefiere resección del segmento intestinal con anastomosis terminal[7]. La enterolitotomía se puede realizar con abordaje laparoscópico en el caso de personal con experiencia; no representa el estándar de oro en cuanto a tratamiento, ya que se dificulta la exploración por la distensión de asas, lo que aumenta el tiempo quirúrgico[2,5].

También se puede realzar una laparoscopia diagnóstica y posteriormente realizar minilaparotomía en línea media de 4-5 cm por donde se extrae el asa intestinal y se realiza la enterolitotomía longitudinal y cierre transversal, posteriormente se introduce el asa intestinal a la cavidad abdominal y se procede al cierre de la minilaparotomía con resultados similares[4]. Las complicaciones posquirúrgicas más frecuentes son falla renal aguda, infección de vías urinarias, infección de la herida, dehiscencia de la herida[10].

La edad del paciente y sus comorbilidades pueden contraindicar la cirugía en un solo tiempo (enterolitotomía + tratamiento de la fístula + colecistectomía). La cirugía de un solo tiempo está indicada en pacientes con colecistitis aguda, colecistitis gangrenosa, colelitiasis residual cuando las condiciones del paciente lo permiten[3,5]. La colecistectomía está indicada en pacientes sintomáticos, de lo contrario puede abordarse en una segunda intervención de 4-6 semanas posteriores cuando el paciente se encuentre en mejores condiciones generales, ya que puede presentar recurrencia del íleo biliar, colecistitis, colangitis. En pacientes asintomáticos se recomienda una segunda intervención quirúrgica en pacientes con expectativa de vida alta. Se ha reportado incidencia de 15% de cáncer de vesícula biliar cuando la fístula está presente en comparación con 0.8% en pacientes con colecistectomía[7,9,12].

En la actualidad se puede considerar la extracción endoscópica asociada con litrotripsia, siendo la mejor opción en paciente con alto riesgo quirúrgico[5].

La recurrencia del íleo biliar se ha reportado en 5-17% de los casos y el 57% de ellos ocurre en los primeros 6 meses tras la primera intervención, que suele ser una enterolitotomía sin colecistectomía[6].

## CONCLUSIÓN

El íleo biliar es una causa infrecuente de obstrucción intestinal en pacientes de edad avanzada, requiere un alto índice de sospecha ante un cuadro de oclusión intestinal intermitente para su diagnóstico oportuno, el cual se puede apoyar con estudios de gabinete. La capacidad de diagnosticar preoperatoriamente el cuadro disminuye las complicaciones, por lo que su asistencia en el servicio de urgencias adquiere gran importancia. ●

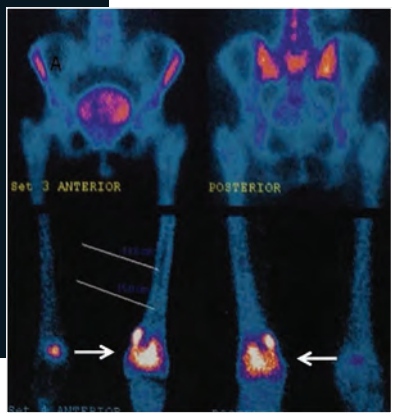
## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Morales-Saavedra JL (editor). Tratado de cirugía general. 2a ed. México, DF: Manual moderno; 2008.
2. Alencastro MC, Toledo CK, Araújo MC, Longatto BY, Barros CR, Pereira FG. Acute intestinal obstruction due to gallstone ileus. Rev Col Bras Cir. 2013;40(4): 275-80.
3. Conzo G, Mauriello C, Gambardella C, Napolitano S, Cavallo F, Tartaglia E, et al. Gallstone ileus: One-stage surgery in an elderly patient one-stage surgery in gallstone ileus. Int J Surg Case Rep. 2013;(4):316-8.
4. Moberg AC, Montgomery A. Laparoscopically assisted or open enterolithotomy for gallstone ileus. Br J Surg. 2007;94:53-7.
5. Reena R, Graham WJ. The operative management of gallstone ileus. Ann R Coll Surg Engl. 2010;92:279-81.
6. Martínez PJ, Delgado PL, Bravo GA, Burillo PG, Martínez RA, Alarcó HA, et al. El íleo biliar como causa de abdomen agudo. Importancia del diagnóstico precoz para el tratamiento quirúrgico. Cir Esp. 2013;91(8):485-9.
7. Abou SA, Al-Kawas FH. Complications of gallstone disease: Mirizzi syndrome, Cholecystocholedochal fistula, and gallstone ileus. Am J Gastroenterol. 2001;97(2):249-54.
8. Chee SW, James MC. Pneumobilia: a case report and literature review on its surgical approaches. J Surg Tech Case Rep. 2013;5(1):27-31.
9. Ayantunde AA, Agrawal A. Gallstone ileus: Diagnosis and management. World J Surg. 2007;31:1292-7.
10. Xin ZD, Guo QL, Feng Z, Xue HW, Chua YZ. Gallstone ileus: Case report and literature review. World J Gastroenterol. 2013;19(33):5586-9.
11. Beuran M, Ivanov I, Venter M, Davila C. Gallstone ileus-clinical and therapeutic aspects. J Med Life. 2010;3(4): 365-71.
12. Mohan K, Mark L, Shapiro M, Scarborough J. Gallstone ileus: revisiting surgical outcomes using national surgical quality improvement program data. J Surg Res. 2013;184: 84-8.

# Localización inusual de lesiones líticas de mieloma múltiple con resonancia magnética

## Reporte de dos casos

*Octavio Valencia Huerta[a], Javier Alberto Valenzuela Duarte[a], Karina Ortiz Contreras[b], Catalina Romo Aguirre[c], Alejandra Zarate Osorno[c], María de Guadalupe Gómez Pérez[d], Rafael Hurtado Monroy[e]*




**RESUMEN**

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad maligna hematológica que se caracteriza por la proliferación de células plasmáticas monoclonales en la médula ósea. La prueba de diagnóstico estándar de oro para MM es un aspirado y/o biopsia de médula ósea (MO), que define la cantidad de células plasmáticas atípicas y constituye la base del sistema de clasificación diagnóstica del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma.

Las lesiones del MM en tejido óseo son líticas y su localización más frecuente es en la columna vertebral, pelvis, cráneo y costillas. Aunque las lesiones óseas predominan en estas regiones del esqueleto y en las extremidades proximales también se presentan en menor proporción en codos, rodillas y escápula.

En los estudios por imagen la radiografía simple es el principal estudio diagnóstico en la detección de cambios óseos destructivos por MM, sin embargo tiene baja sensibilidad. El estudio de resonancia magnética (RM) es el estudio de elección por tener mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esta enfermedad.

***Objetivo:*** Informar 2 casos con infiltración por mieloma múltiple en regiones inusuales.

***Palabras clave:*** *Lesiones inusuales, mieloma múltiple, resonancia magnética.*

[a]Médico Radiólogo con subespecialidad en Resonancia Magnética. Hospital Ángeles del Pedregal. México, DF.
[b]Residente de cuarto año de Radiología e Imagen. Hospital Ángeles del Pedregal.
[c]Médico adscrito del Departamento de Patología. Hospital Ángeles Pedregal. México, DF.
[d]Médico Radiólogo. Director Médico. Resonancia Magnética. Hospital Ángeles Pedregal. México, DF.
[e]Profesor titular. Cursos de Alta Especialidad en Resonancia Magnética en Sistema Musculo Esquelético y de Cuerpo Completo. Hospital Ángeles del Pedregal. México, DF.
[f]Jefe de Hematología. Hospital Ángeles Pedregal. México, DF.
Correspondencia: Dr. Octavio Valencia Huerta.
Hospital Ángeles Pedregal. Camino a Santa Teresa No. 1055. Col. Héroes de Padierna. CP 10700. México, DF.
Celular: (55)33275357. Fax: (55)56522608.
Correo electrónico: tavovh@hotmail.com

## Unusual location of multiple myeloma lytic lesions with magnetic resonance imaging. Report of two cases

**ABSTRACT**

Multiple myeloma (MM) is an hematologic malignancy characterized by the proliferation of malignant monoclonal plasma cells in the bone marrow. The diagnostic test for MM is a bone marrow aspirate or biopsy to define the amount of atypical plasma cells and it is the basis of the diagnostic classification system of the International Working Group Myeloma.

MM lesions are lytic bone tissue and are most frequently located in the spine, pelvis, skull and ribs. Bone lesions predominate in these regions of the skeleton and proximal extremities but may occur to a lesser extent on elbows, knees and scapula.

In imaging studies plain radiography remains the primary diagnostic study in detecting destructive bone changes multiple myeloma, however the MRI study is the study of choice because the sensitivity and specificity for the diagnosis of this disease.

***Objectives:*** Report two cases with multiple myeloma infiltration in unusual regions.

***Key words:*** *unusual lesions, multiple myeloma, MRI.*

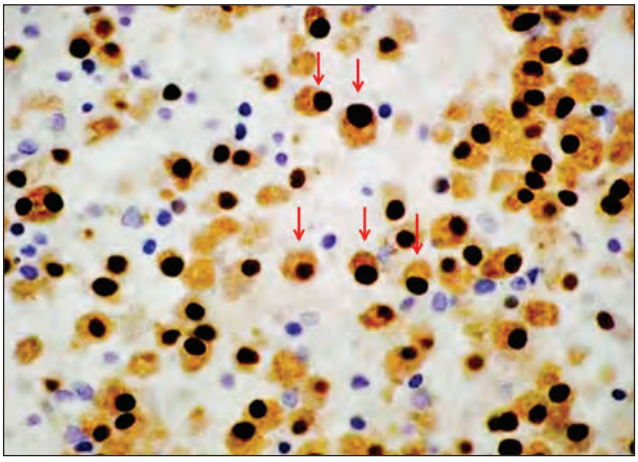


Foto: Cortesía del autor

**Figura 1.** Neoplasia de células plasmáticas CD56 positivo.

## INTRODUCCIÓN

El MM es una enfermedad maligna hematológica que se caracteriza por la proliferación de células plasmáticas monoclonales anormales en la médula ósea. El estándar de oro para el diagnóstico de MM es una biopsia/aspirado de MO para definir la cantidad de células plasmáticas atípicas y es la base del sistema de clasificación diagnóstica del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma[1]. La enfermedad puede evolucionar desde una fase asintomática, gamopatía monoclonal de significado incierto y progresa de mieloma latente a una enfermedad sintomática. Por clínica hay dolor óseo con síntomas generales como astenia, debilidad o pérdida de peso. Los hallazgos de laboratorio frecuentes son anemia, hipercalcemia, alteraciones de la función renal e hiperglobulinemia.

El MM representa el 1% de todos los tumores malignos y el 10% de los tumores hematológicos. La incidencia anual de casos nuevos en los Estados Unidos es de aproximadamente 3 a 4 casos nuevos por 100.000 habitantes por año. La enfermedad tiene mayor incidencia en hombres y afroamericanos. Se han descrito 4 formas distintas de participación: lesión solitaria (plasmocitoma), implicación esquelética generalizada, osteopenia difusa del esqueleto y mieloma esclerosante[2].

El dolor óseo es el síntoma más común de presentación en el 70% de los casos y es secundario a lesiones óseas líticas o fracturas patológicas. Las lesiones óseas son en general multifocales y con

El MM representa el 1% de todos los tumores malignos y el 10% de los tumores hematológicos. La incidencia anual de casos nuevos en los Estados Unidos es de aproximadamente 3 a 4 casos nuevos por 100.000 habitantes por año. La enfermedad tiene mayor incidencia en hombres y afroamericanos.

más recurrencia ocurre en el esqueleto axial y la causa es por un desequilibrio en la función de los osteoblastos y los osteoclastos, caracterizado por la proliferación clonal de células plasmáticas malignas en el microambiente de la médula ósea[3]. Estas lesiones inician en la cavidad medular de los huesos, destruye progresivamente el hueso de la corteza y resulta en fracturas patológicas. El rasgo característico de las lesiones óseas es un aspecto lítico en "sacabocado" **(figura 1)**[4,5].

Existe una relación importante entre el grado de la enfermedad, en términos de número de lesiones líticas en la presentación y la carga del tumor al momento del diagnóstico. El 80% de los pacientes con MM tendrán evidencia radiológica de afectación ósea en el estudio del esqueleto principalmente en vertebras en un 66%, costillas en 45%, cráneo en el 40%, hombro en 40%, pelvis en 30%[6,7], esternón, clavícula, escápula y huesos largos solo el 20-25%. Esta proliferación en la médula ósea con frecuencia

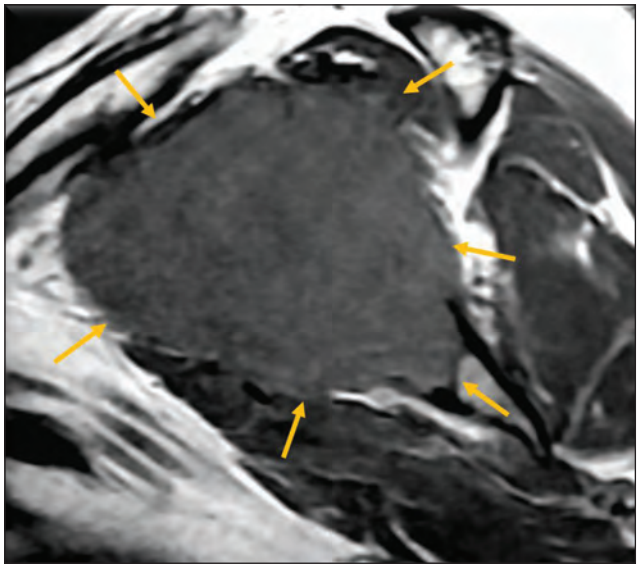


Foto: Cortesía del autor

**Figura 2.** Resonancia magnética de escápula izquierda en corte sagital, ponderada en T1. Muestra neoplasia lobulada de bordes irregulares que invade la médula ósea (flechas).

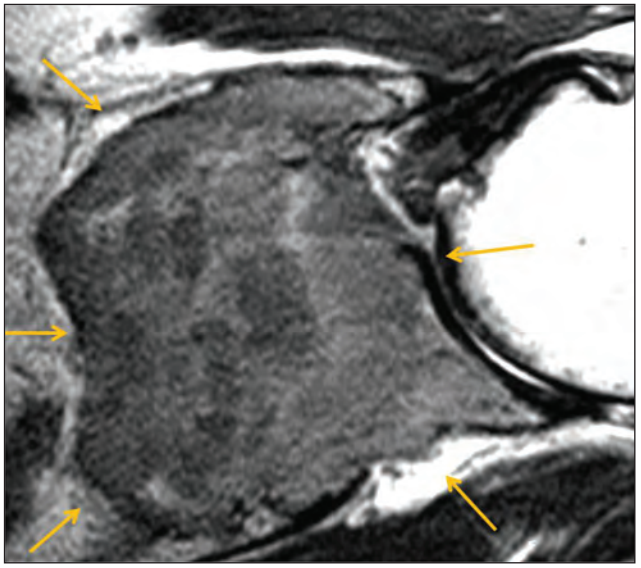


Foto: Cortesía del autor

**Figura 3.** Resonancia magnética de escápula izquierda en corte axial. Secuencia de T2; muestra neoplasia de aspecto heterogéneo que afecta a la médula ósea y desplaza estructuras musculares produciendo efecto de masa (flechas).

invade el hueso adyacente y produce la destrucción del esqueleto con dolores óseos y fracturas[8].

Los estudios de imagen en los pacientes con MM, son importantes para evaluar la extensión y severidad al momento de la presentación, identifica complicaciones y evalúa la respuesta al tratamiento. En general la serie ósea metastásica es el estándar radiológico para la identificación de lesiones líticas en "sacabocado". La imagen de RM es un método importante no invasivo, libre de radiación ionizante ya que ocupa electromagnetos, esta es una modalidad de opción diagnóstica que localiza la invasión tumoral de la médula ósea, valora y delimita la extensión de la enfermedad por el mejor contraste que ofrecen las diferentes secuencias en la fase simple[9].

La enfermedad ósea en presencia de MM es identificable en la RM como áreas de disminución de la grasa y aumento de la intensidad de señal dentro de la médula ósea. En las imágenes potenciadas en T1, que mide el retorno longitudinal de los protones para su alineación con el campo magnético externo después de que se ha interrumpido el pulso de radiofrecuencia (magnetización longitudinal), esta secuencia es útil para evaluar la morfología de la lesión, T2 que refleja el tiempo que tardan los protones en disminuir la magnetización transversal y STIR secuencia que suprime la señal de la grasa, permite incrementar la certeza de que una señal hiperintensa, representa solo el realce obtenido por el uso del contraste y se pueden observar cambios por edema en la médula ósea, estas son las secuencias más sensibles para describir estos cambios en la médula ósea y en tejidos blandos. En las imágenes con contraste las lesiones muestran realce difuso. Sin embargo, esos cambios en la médula ósea no son específicos de MM por lo que otros procesos infiltrativos como: leucemia, linfoma y metástasis, se deberán incluir como diagnóstico diferencial en imágenes de RM.

El uso de gadolinio se debe considerar por el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica en paciente quienes podrían tener falla renal por MM[10,11].

## CASO CLÍNICO 1

Hombre de 65 años de edad, ocupación médico, originario y residente del Distrito Federal. Antecedentes personales no patológicos; tabaquismo ocasional y alcoholismo social.

Inició en mayo de 2013 con dolor en hombro izquierdo con limitación a los movimientos de extensión y flexión, se automedicó con analgésicos con lo que mejoró, sin embargo, el dolor se incrementó en el mes de agosto del mismo año por lo

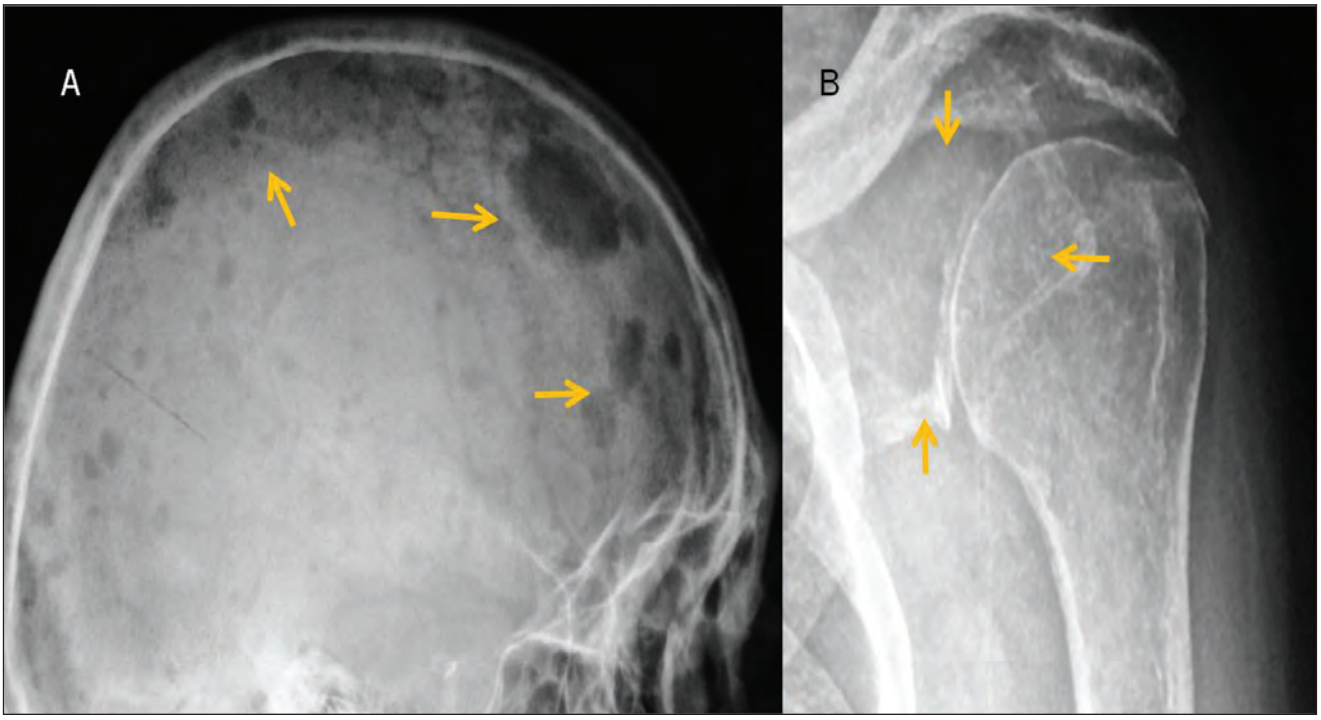



Foto: Cortesía del autor

**Figura 4. a)** Lateral de cráneo que muestra múltiples lesiones líticas en sacabocados. **b)** Proyección AP de escápula que muestra lesión radiolúcida que afecta la porción del cuello escapular (flechas).

cual acudió con un médico ortopedista quien le solicitó RM para descartar lesión de manguito de los rotadores **(figuras 2 y 3)**.

En el estudio de RM, la médula ósea de la escápula se observa un tumor lobulado, de contornos irregulares, mal definidos, con zona de transición larga, con patrón permeativo, de comportamiento hipointenso en el T1, iso-hiperintenso en el T2 e hiperintenso en la densidad de protones con saturación grasa. Esta imagen muestra pérdida de la continuidad de la cortical de la cavidad glenoidea hacia su aspecto anterior y se continúa hasta el proceso coracoideo que condiciona desplazamiento anterior e inferior del músculo subescapular, así como desplazamiento superior del tendón del supraespinoso.

El reporte de este estudio fue de imagen sugestiva de neoplasia primaria hacia la escápula izquierda que se continua hasta el proceso coracoides.

Se realizaron estudios de laboratorio que reportaron: proteínas totales, 9.9 g/dl; globulinas, 6.8 g/dl; Beta 2 microglobulina, 3,082 ug/L (normal: 1207-1810 ug/L); electroforesis de proteínas; proteínas séricas totales, 10 g/dl; albumina, 3.84 g/dl; globulinas gama, 4.64 g/dl; y pico monoclonal, 4.40 g/dl.

El paciente fue revisado por el servicio de hematología, se valoraron los estudios de laboratorio y RM, por la sospecha de MM y se practicó aspirado de médula ósea que mostró 60% de células plasmáticas anormales **(figura 1),** por lo que inició tratamiento médico a base de talidomida más dexametasona, dabigatrán y recibió su primera dosis de ácido zoledrónico, además se solicitaron estudios de extensión en búsqueda de lesiones en otras regiones con una serie ósea metastásica **(figura 4)**.

En el estudio de radiología simple se observaron múltiples imágenes líticas bien delimitadas a nivel de columna cervical, columna lumbar, huesos pélvicos, ambos fémures con afección predominante en escápula izquierda y huesos de cráneo, donde se observan imágenes típicas en sacabocado, compatibles de MM.

## Evolución

El paciente es tratado con 100 mg de talidomida por día, 40 mg de dexametasona semanal y se inició

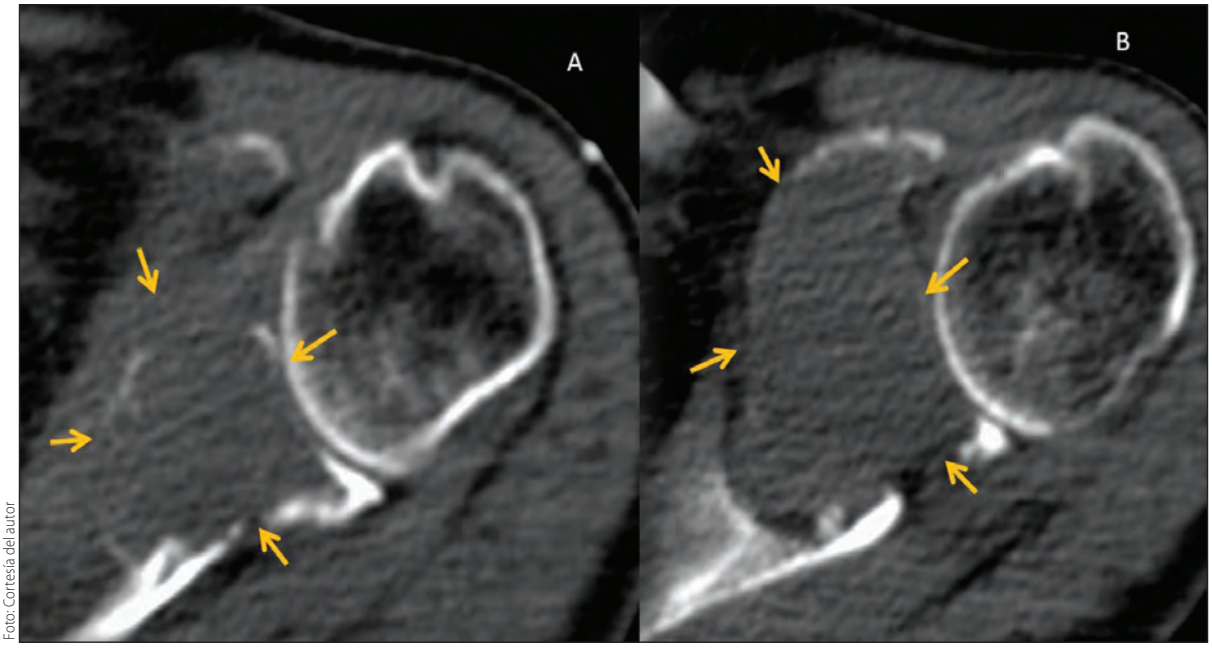



Foto: Cortesía del autor

**Figura 5. a y b)** Tomografía en fase simple, cortes axiales que muestran lesión lítica expansiva a nivel de la escápula (flechas).

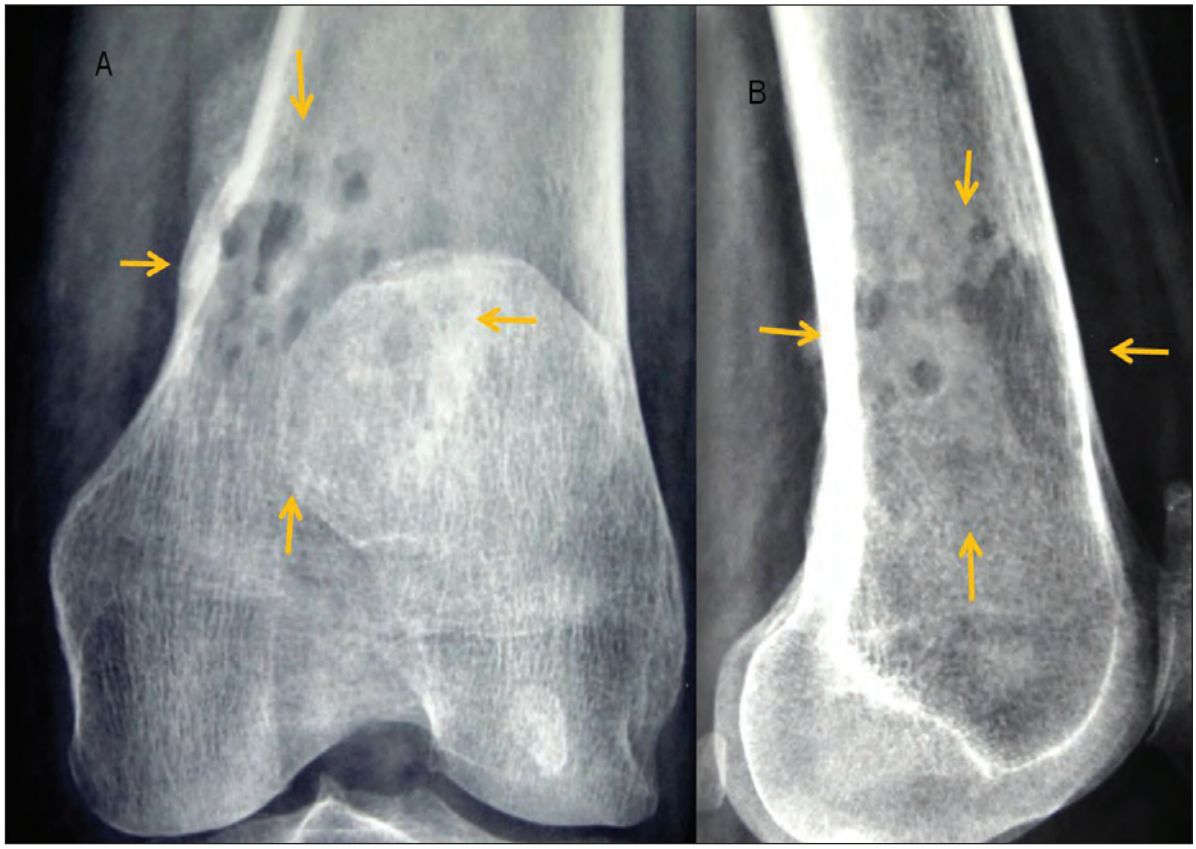



Foto: Cortesía del autor

**Figura 6. a y b)** AP de rodilla y lateral de rodilla que muestra lesiones osteolíticas en tercio inferior (flechas).

radioterapia, por lo que solicitaron tomografía en fase simple como protocolo **(figura 5)**, en el cual se observó la lesión expansiva a nivel de la escápula y múltiples lesiones líticas en arcos costales y cuerpos vertebrales dorsales compatibles con mieloma múltiple.

## CASO CLÍNICO 2

Mujer de 61 años de edad. Inició su padecimiento el 12 de septiembre del presente año con dolor en rodilla izquierda e imposibilidad para deambular. Acude con su médico, quien solicitó radiografías **(figura 6)** en las que se observaron imágenes centrales líticas que afectan el tercio distal del fémur izquierdo con edema de partes blandas. Tomografía y gammagrama **(figura 7)** que muestra en la fase de equilibrio una zona de hipercaptación con componente mixto de predominio lítico y que involucra la cortical. Se obtiene biopsia y se sospecha diagnóstico de plasmocitoma, motivo por el cual acude a consulta de hematología.

### Evolución

Se obtuvo aspirado de médula ósea que confirmó el diagnóstico de MM con > 20% de células plasmáticas anormales. Inmunoglobulina G (IgG) con riesgo pronóstico bajo (beta-2-microglobulina 3.5 y albúmina normal). Se inicia con ácido zoledrónico, talidomida (100 mg/día) y dexametasona (40 mg a la semana por 4 semanas y descansa 1 semana). Logró mejoría de la sintomatología, sin dolor o limitación de la marcha.

En septiembre se obtuvieron nuevas placas de rodilla, ahora con mínimas lesiones, y se decidió tomar nueva RM **(figura 8)** que mostró tumor del espacio que afecta la porción central de la médula ósea, del tercio distal de contornos irregulares, espiculados con intensidad de señal heterogénea en todas las secuencias y mostró realce periférico con la aplicación de gadolinio, hipointenso en T1 e hiperintensa en T2, con afectación de la cortical por la toma de la biopsia. En octubre se ajustó el tratamiento con talidomida durante 7 días 2 veces al mes y continúa igual con dexametasona; Se indicó radioterapia a rodilla izquierda para tratar enfermedad residual.

## DISCUSIÓN

La frecuencia de lesiones óseas por MM en regiones como la escápula y en rodilla son raras y se reportan

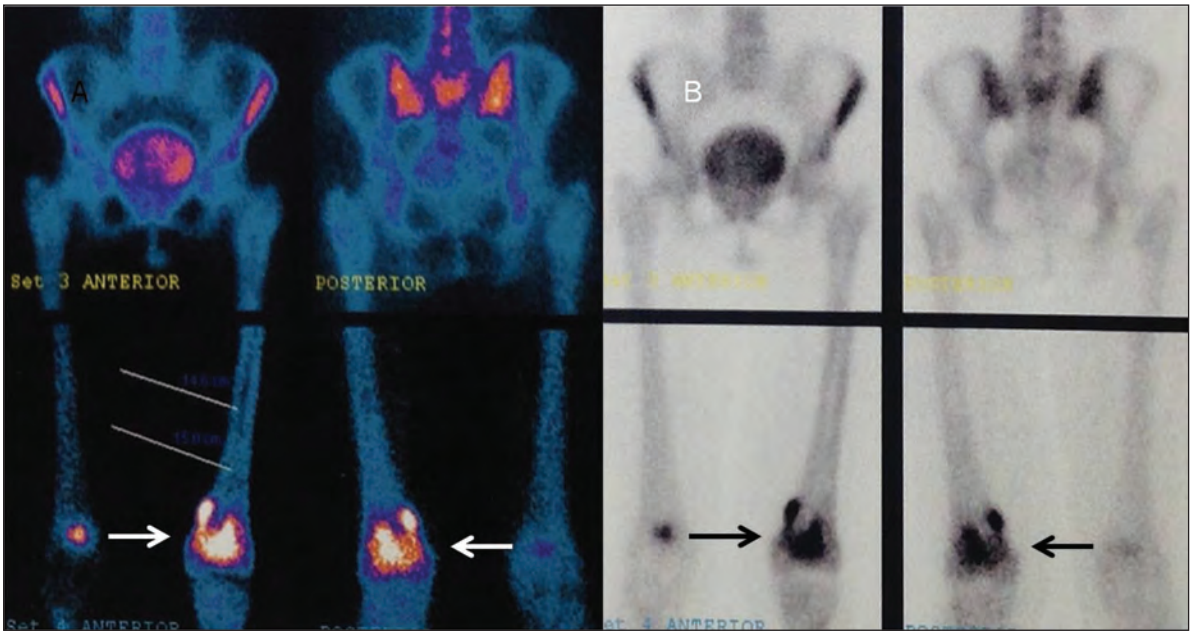



Foto: Cortesía del autor

**Figura 7.** Gamagrama óseo con zona central de hipercaptación focalizada en el tercio distal del fémur izquierdo que involucra la cortical (flechas).

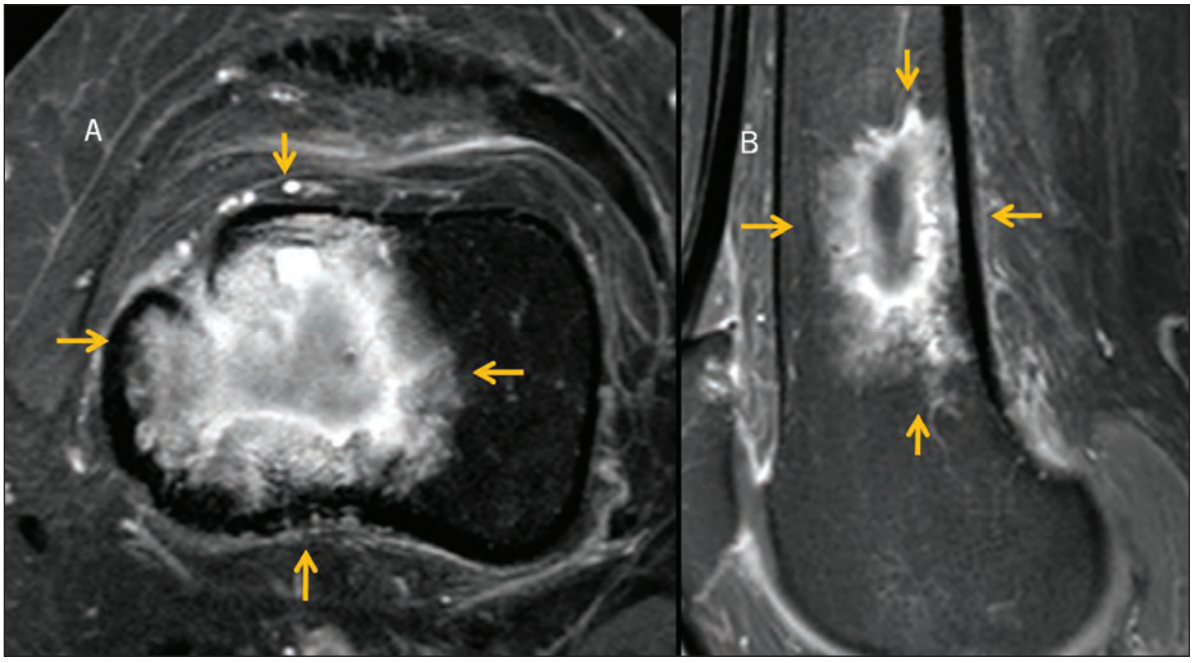



Foto: Cortesía del autor

**Figura 8. a y b)** Corte axial y sagital con supresión grasa que muestran lesión central hiperintensa de contornos espiculados con intensidad de señal heterogénea e interrupción de la cortical por biopsia previa (flechas).

de 20 a 25% en comparación a regiones como la columna donde se presentan con mayor frecuencia.

El objetivo de los estudios de imagen en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con MM consiste en estudiar y reconocer el efecto de las células del MM en el sistema esquelético. En el pasado estos estudios incluyeron la serie ósea metastásica, tomografía computada y un estudio de medicina nuclear. En años recientes la imagen de RM de la médula ósea permite la visualización directa del tumor y de sus bordes. El estudio de las lesiones medulares permite valorar la extensión de la enfermedad y en los nuevos casos, acercar más al diagnóstico así como el seguimiento de la terapia. La tomografía por emisión de positrones se hace para el estudio de pacientes en quienes recurre la enfermedad y en los que no es fácil la detección en imagen de rutina.

Los hallazgos en RM reflejan muy de cerca el amplio espectro de propagación de la enfermedad. En pacientes en estadio I de MM en quienes son asintomáticos, se muestra un patrón de normalidad sin evidencia focal o difusa. En los estadios II y III de la enfermedad se observan otros patrones de imagen como el patrón micronodular en "sal y pimienta" que puede ser focal o difuso.

La imagen de RM se usa para determinar la localización exacta, tamaño y efecto compresivo así como fracturas que se asocian en el plasmocitoma y las lesiones difusas del mieloma. La imagen de RM también ayuda a precisar y definir con exactitud la terapia con radiación y evalúa la respuesta al tratamiento.

En los casos que se presentan en este informe, las lesiones osteolíticas se presentan en sitios en donde son más comunes en otros tumores de diferente estirpe histológico, pero estos en pacientes se diagnosticaron lesiones por MM de localizaciones raras. La RM ayudó a delimitar mejor las lesiones, evaluó adecuadamente la afectación a la médula ósea, valoró la extensión de la lesión, así como el seguimiento postratamiento.

## RECOMENDACIONES

El MM en sus etapas iniciales no presenta lesiones óseas o en algunos casos se encuentra una sola lesión (plasmocitoma). Son pacientes que requieren terapia de línea independiente de la presencia de

la enfermedad ósea al momento del diagnóstico con evaluación por radiografía convencional. Sin embargo, los estudios de imagen de RM se debe considerar como un método de elección para el diagnóstico y seguimiento de la evolución al tratamiento médico[12].

## CONCLUSIÓN

El MM es una neoplasia que afecta diferentes estructuras óseas y la columna vertebral es la localización más frecuente sin embargo se debe pensar en esta patología cuando se encuentra en otra localización.

En las últimas décadas el avance en el estudio del MM y las opciones terapéuticas disponibles para pacientes con esta enfermedad tienen como resultados mejoría de la sobrevida y aunque el examen histológico se considera el método de elección para el diagnóstico y evaluación de la enfermedad dentro de los estudios por imagen, en particular la RM, es un método importante no invasivo que no utiliza rayos X ya que ocupa electromagnetos y es útil para el diagnóstico probable de esta entidad, la caracterización de su patrón, la cuantificación de las lesiones focales, desempeña un papel clave en la detección de la enfermedad intramedular, extramedular y hace el diagnóstico diferencial con otras patologías como linfoma y metástasis.

También permite valorar de forma sistemática las lesiones en tejidos blandos y el seguimiento en la evolución del tratamiento así como sus complicaciones potenciales en las áreas de lesión; además, la resonancia magnética permite evaluar focalmente la enfermedad para la realización de biopsias de médula ósea de forma segura y llevar a cabo una evaluación postratamiento que permitirá valorar la enfermedad residual.

En los casos que se presentan hay lesiones por MM en localizaciones raras y se debe de pensar en esta patología cuando se encuentran una o más lesiones líticas en escápula o rodilla, que aunque en menor proporción, se pueden presentar en estas localizaciones, por lo que se debe considerar como diagnóstico diferencial. La RM aunada a una clínica adecuada nos permite llegar a una estadificación precisa de la enfermedad por MM. Lo cual proporciona al clínico mayores herramientas para establecer un tratamiento adecuado.

## AGRADECIMIENTOS

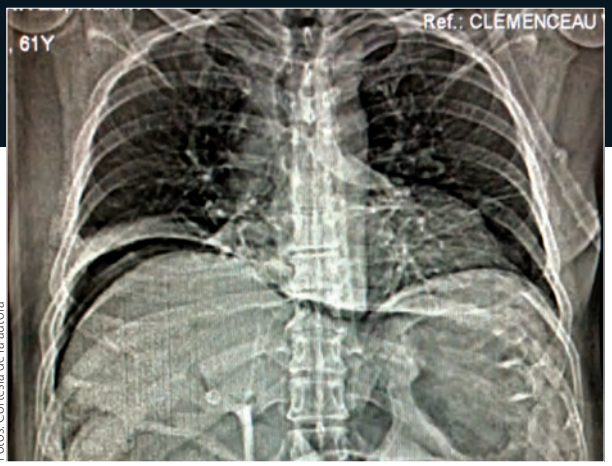
Agradecemos al Hospital Ángeles Pedregal (elaboración de resúmenes clínicos), a la Dra. Pamela Orozco Olguín, médico residente de Medicina Interna, y al Dr. José Antonio Lara Sánchez, médico residente de Medicina Interna. ●

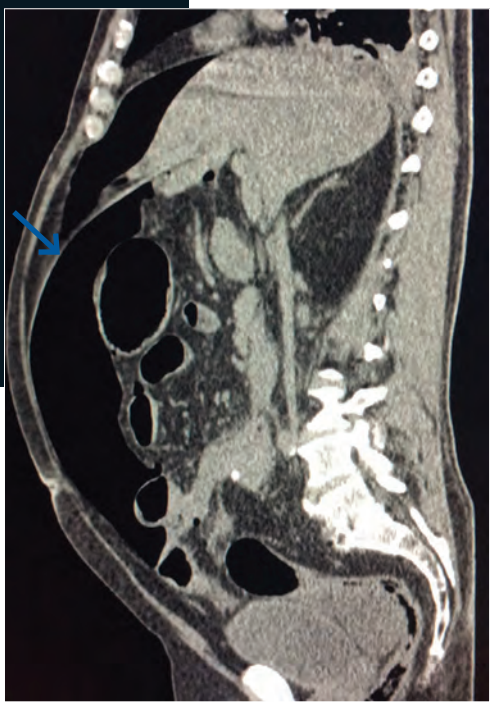
## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dutoit JC, Vanderkerken MA, Verstraete KL. Value of whole body MRI and dynamic contrast enhanced MRI in the diagnosis, follow-up and evaluation of disease activity and extent in multiple myeloma. European Journal of Radiology. 2013;82(9):1444-52.
2. Angtuaco EJ, Fassas A, Walker R, Sethi R, Barlogie B. Multiple Myeloma: Clinical Review and Diagnostic Imaging. Radiology. 2004;231:11-23.
3. Antonio P, Kenneth A. Mieloma Multiple. N Engl J Med. 2011;364:1046-60.
4. Sai R. P. Rami Y. Haddad. Ayman S. Current Concepts of Clinical Management of Multiple Myeloma. Rev Disease-a-Mont. 2012;58:195-207.
5. Blacksin MF, Joseph B. Neoplasms of the Scapula. AJR. 2000;174:1729-35.
6. Healy CF, Murray JG, Eustace SJ, Madewell J, O'Gorman PJ, O'Sulliva P. Multiple Myeloma: A Review of Imaging Features and Radiological Techniques. Bone Marrow Research. 2011.
7. Sevil K, Omur KC, Fulya YA, Ayfer H. A Review for Solitary Plasmacytoma of Bone and Extramedullary Plasmacytoma. The Scientific World Journal. 2012-6.
8. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, Raymond A. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple mieloma. Blood. 2000;96:2037-44.
9. Horger M, Pereira P, Claussen CD, Kanz L, Konthein R, Denecke B, Driessen C. Hyperattenuating bone marrow abnormalities in myeloma patients using whole-body non-enhanced low-dose MDCT: correlation with haematological parameters. Br J Radiol. 2008;81(965):386-96.
10. Hanrahan CJ, Christensen CR, Crim JR. Current Concepts in the Evaluation of Multiple Myeloma with MR Imaging and FDG PET/CT. Radiographics. 2010;30(1):127-42.
11. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, et al. Coexistent Multiple Myeloma or Increased Bone Marrow Plasma Cells Define Equally High-Risk Populations in Patients With Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. JCO. 2013;31(34):4319-24.
12. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the treatment of Multiple Myeloma-Related Bone Disease. J Clin Oncol. 2013;31(18):2347-57.

# Haga su propio diagnóstico

*Mayra Paulina Patiño Limón*[a]



Fotos: Cortesía de la autora

Paciente masculino de 61 años de edad, quien acude al servicio de urgencias por presentar dolor abdominal difuso de 4 h de evolución.

***1. La radiografía de tórax (figura 1) muestra:***

a) Neumotórax a tensión.
b) Neumoperitoneo.
c) Colección supradiafragmática.
d) Síndrome de Chilaiditi.

***2. ¿Cuál es el auxiliar diagnóstico de mayor sensibilidad?***

a) Broncoscopía.
b) Colonoscopía.
c) Tomografía.
d) Serie esófago gastroduodenal.

***3. ¿Cómo se ve el aire libre en este estudio?***

a) Hipointenso.
b) Hiperintenso.
c) Hipolúcido.
d) Hiperlúcido.

***4. ¿Cuál es la causa más frecuente de este hallazgo?***

a) Zollinger Ellison
b) Várices esofágicas.
c) Hernia subdiafragmática.
d) Úlcera péptica.

***5. En esta patología con frecuencia se logran identificar estructuras que en condiciones normales no se logran definir. ¿Cuál estructura marca la flecha? (figura 2)***

a) Ligamento falciforme.
b) Ligamento amarillo.
c) Ligamento redondo.
d) Ligamento uraco.

## BIBLIOGRAFÍA

Del Cura Rodríguez JL, Pedraza Gutiérrez S, Gayete Cara A. Radiología esencial. Tomo 1. Sociedad Española de Radiología Médica. SERAM, Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana. 2009. 436-438.

**Respuestas**
1. (b) Neumoperitoneo.
2. (c) Tomografía.
3. (c) Hipolúcido.
4. (d) Úlcera péptica.
5. (a) Ligamento falciforme.

[a]Residente de primer año. Imagenología Diagnóstica y Terapéutica. Hospital Ángeles del Pedregal. México, DF.

# Textiloma y cicatriz patológica

## Caso CONAMED

*Luis Eduardo Bustamante Leija[a], Gabriela Arizbeth Mercado Rodríguez[b], María del Carmen Dubón Peniche[c]*



Foto: Archivo

"A surgical operation", Reginald Brill Wellcome.

La Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED) es una institución al servicio de la sociedad, cuya misión es ofrecer medios alternos para la solución de controversias entre usuarios y prestadores de servicios médicos, promover la prestación de servicios de calidad y contribuir a la seguridad de los pacientes.

[a]Subdirector. Sala Arbitral. Dirección General de Arbitraje. CONAMED. México, DF.
[b]Servicio Social. Licenciatura en Enfermería. Facultad de Estudios Superiores Iztacala. UNAM. México, DF.
[c]Directora. Sala Arbitral. Dirección General de Arbitraje. CONAMED. México, DF.
Correspondencia: Dra. María del Carmen Dubón Peniche.
Correo electrónico: mdubon@conamed.gob.mx

### SÍNTESIS DE LA QUEJA

La paciente de 56 años señaló que en el 2011 acudió al hospital demandado, donde le diagnosticaron litiasis renal y le realizaron una litotripsia extracorpórea fallida, por lo que en 2012 le efectuaron una nefrectomía izquierda, procedimiento en el que presentó una perforación intestinal que fue reparada. Durante su estancia hospitalaria presentó fiebre y salida de pus por la herida quirúrgica, lo que fue reportado como normal por el médico tratante y la dio de alta; sin embargo, cuando acudió a revisión continuaba con fiebre, la herida quirúrgica estaba abierta y enrojecida, y el médico informó que era psicológico. Posteriormente, presentó absceso, permaneció hospitalizada 3 días y la dieron de alta. Por Consulta Externa le realizaron una radiografía de abdomen que mostró una gasa, sin que se efectuara nada. En febrero de 2013, la gasa salió por la herida y la paciente acudió a la Dirección del Hospital, donde le dijeron que fue negligencia médica.

### RESUMEN

El 11 de mayo del 2011, la paciente acudió a su Unidad de Medicina Familiar por presentar cólico renoureteral izquierdo e infección de vías urinarias; radiográficamente se apreció lito coraliforme en



Foto: Austin Samaritans

riñón izquierdo, por lo que fue referida a Urología para que se le brindara atención especializada; ahí le realizaron una litotripsia extracorpórea. Por persistencia de la sintomatología fue intervenida quirúrgicamente el 21 de mayo de 2012, durante la cirugía presentó sangrado intenso por lo que realizaron una nefrectomía en la que ocurrió afectación en el colon ascendente, que se reparó. Ingresó a Terapia Intensiva, donde establecieron los diagnósticos de choque hemorrágico grado IV secundario a hemorragia transoperatoria de 3,000 mililitros e inestabilidad hemodinámica; se inició manejo de soporte, con lo que evolucionó a la mejoría y fue egresada el 23 de mayo de 2012 para continuar su atención en piso de hospitalización.

Durante su estancia en piso evolucionó sin fiebre, toleró vía oral, la herida quirúrgica estaba afrontada y limpia, y los exámenes de laboratorio dentro de parámetros normales. El 31 de mayo de 2012 fue egresada por mejoría, le indicaron antibióticos, analgesia, cita abierta a Urgencias y cita en Consulta Externa de Urología.

El 3 de julio del 2012, Urología reportó herida quirúrgica dehiscente y otorgó cita de control en un mes; el 29 de julio de 2012, Urología reportó abscesos residuales de herida quirúrgica, secundarios a granuloma por reacción alérgica, y se estimó que la paciente podía continuar con antibióticos. El 7 de agosto del 2012, Urología advirtió 2 orificios sobre la cicatriz de lumbotomía, por los cuales salía material fibrinoide; se indicaron curaciones y antibióticos, y se dio cita subsecuente.

El 5 de septiembre del 2012, Urología refirió reacción al material de sutura, apertura espontánea de la cicatriz quirúrgica y salida de material seroso. El 13 de enero del 2013, se reportó salida espontánea de textiloma por la herida quirúrgica y se indicó antibiótico. Asimismo, Urología señaló que el 5 de marzo de 2013, la paciente tuvo salida de otra gasa por la cicatriz quirúrgica; se solicitó radiografía de abdomen, pero no observaron textiloma o raytex; también, se solicitó tomografía computarizada, la cual fue valorada en la consulta del 12 de marzo del 2013, sin apreciarse textiloma. En esta atención

se requirieron estudios preoperatorios para realizar una exploración quirúrgica.

El 20 de mayo del 2013, se realizó la resección quirúrgica de la cicatriz antigua y del granuloma subcutáneo. El estudio histopatológico reportó fibromatosis intersticial degenerativa, reactiva, subcutánea. El 2 de septiembre de 2013, la paciente fue valorada por Oncología y se señaló que tomográficamente no se apreciaba tumor, por lo que fue dada de alta de dicho servicio. El 7 de septiembre del 2013, Cirugía General reportó aumento de volumen en la región subcostal izquierda, dolorosa, reductible, sin palparse anillo; debido al dolor intenso se solicitó ultrasonido, el cual descartó hernia; sin embargo, por persistencia de la sintomatología, propusieron una exploración quirúrgica.

El 13 de junio del 2014, se realizó la resección del tejido cicatrizal y fibroma en plano muscular de 1.5 cm, y se reforzaron las fascias del plano muscular por debilidad aponeurótica. La evolución postoperatoria fue favorable, por lo que fue dada de alta el 16 de junio de 2014, con cita a Consulta Externa de Cirugía General para seguimiento.

## ANÁLISIS DEL CASO

Antes de entrar al fondo del asunto, es necesario realizar las siguientes apreciaciones:

Atendiendo a la literatura médica especializada, la litiasis urinaria se caracteriza por la presencia de cálculos que se forman en el aparato urinario. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la describe como un proceso físico que ocurre en el filtrado glomerular a través de la nefrona y que se desarrolla en cavidades renales debido a la sobresaturación de sales como son los iones disueltos y moléculas que se precipitan en solución formando cristales o núcleos, los cuales pueden fluir en la orina o quedar retenidos en el riñón o anclados en las cavidades renales, promoviendo el crecimiento o agregación de solutos, fenómeno conocido como epitaxia, hasta llevar a la formación del cálculo.

Los cálculos urinarios se comportan como cuerpos extraños, por ello el cuadro clínico es variable, depende de la localización del lito, de la repercusión anatómico-funcional que produzca sobre el riñón y la vía excretora a través del efecto irritativo u obstructivo. Los síntomas frecuentes son dolor tipo cólico, síndrome miccional y hematuria. Al persistir la litiasis renal, puede presentarse la obstrucción de vías urinarias, anuria, infección urinaria, pielonefritis, pionefrosis y sepsis.

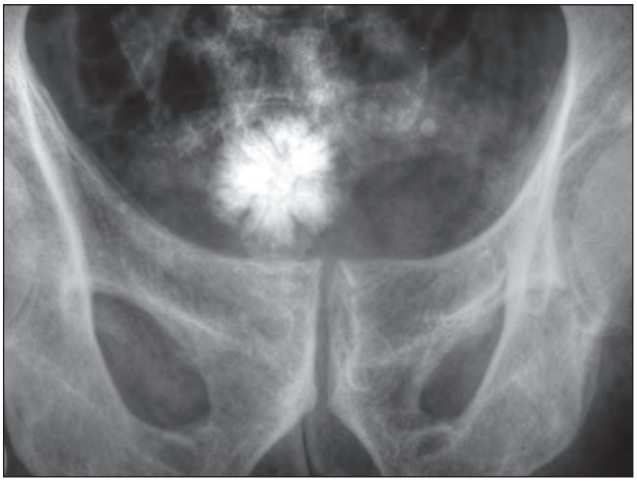


Foto: Nevit Dilmen

Los cálculos urinarios se comportan como cuerpos extraños, por ello el cuadro clínico es variable, depende de la localización del lito, de la repercusión anatómico-funcional que produzca sobre el riñón y la vía excretora a través del efecto irritativo u obstructivo. Los síntomas frecuentes son dolor tipo cólico, síndrome miccional y hematuria. Al persistir la litiasis renal, puede presentarse la obstrucción de vías urinarias, anuria, infección urinaria, pielonefritis, pionefrosis y sepsis.

Los cálculos coraliformes se forman en pacientes que tienen infecciones urinarias producidas por gérmenes ureolíticos (*Proteus*, *Pseudomonas*, *Ureaplasma*), semejan al coral marino o astas de venado, y ocupan la mayor parte del sistema colector, del infundíbulo, los cálices y la pelvis. Con base en el volumen y distribución pielocalicial, se clasifican en coraliforme completo (ocupan la pelvis renal y los 3 grupos infundíbulo-caliciales, con volumen superior al 80% de la vía excretora intrarenal), incompleto

En los cálculos infectados (litiasis coraliforme) el riñón se deteriora progresivamente, y puede llegar a su anulación total, y ser necesaria la nefrectomía. En la litiasis coraliforme completa con exclusión renal, el tratamiento consiste en cirugía abierta con nefrectomía.

(se extienden por la pelvis renal y 2 grupos infundíbulocaliciales o por los 3, ocupando volumen inferior al 80% de las cavidades renales o simple) y los cálculos coraliformes simples o pielocaliciales (ocupan la pelvis renal y sólo un grupo infundibulocalicial).

En los cálculos infectados (litiasis coraliforme) el riñón se deteriora progresivamente, y puede llegar a su anulación total, y ser necesaria la nefrectomía. En la litiasis coraliforme completa con exclusión renal, el tratamiento consiste en cirugía abierta con nefrectomía.

Durante la realización de la nefrectomía, puede ocurrir apertura incidental del intestino, lo cual es un riesgo inherente al procedimiento. Los pacientes con reparación primaria sin resección presentan menor porcentaje de infección en la herida quirúrgica y de abscesos intraabdominales; la reparación mediante resección y anastomosis aumenta de manera importante la morbilidad.

Por otra parte, el textiloma consiste en un cuerpo extraño conformado por material textil, que fue olvidado dentro del organismo durante un procedimiento quirúrgico. Cualquier material utilizado para hemostasia primaria en un procedimiento quirúrgico (compresas de algodón, toallas, gasas o esponjas) puede formar un textiloma compuesto por una matriz de algodón que provoca en el organismo una reacción ante cuerpo extraño, con formación de granuloma, el cual en los estudios de imagen puede ser diagnosticado como tumor o absceso. La frecuencia de olvido de cuerpos extraños durante un procedimiento quirúrgico varía entre 1 de cada 1,000 y 1 de cada 10,000 intervenciones realizadas.

Según la presentación clínica y el tipo de reacción de cuerpo extraño que generan en el organismo, los textilomas pueden presentarse a los pocos días de realizada la cirugía con reacciones exudativas, formación de abscesos y fístulas enterocutáneas, o bien, presentarse meses o años después de la intervención quirúrgica, caracterizados por producir adherencias, cápsula fibrosa gruesa,, y finalmente, generación de granuloma aséptico, que se manifiesta por síntomas inespecíficos de larga evolución.

Se debe sospechar de cuerpo extraño en pacientes que presentan evolución postoperatoria fuera de lo convencional, desarrollan tumor, fístula persistente a pesar de los tratamientos conservadores o cuadro de obstrucción intestinal reciente a la intervención quirúrgica. El diagnóstico de textiloma puede integrarse mediante estudios de imagen, en su mayoría mediante radiografías simples, pues sólo cerca del 10% de los casos amerita estudios avanzados (ultrasonido, tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear). Con el uso de estudios de imagen, el diagnóstico de textiloma se integra entre el 50 y el 70% de los casos; sin embargo, el dato fundamental para su sospecha es el antecedente de cirugía previa. El manejo consiste en la extracción quirúrgica.

Por cuanto a las cicatrices patológicas, éstas se originan por sobreproducción de tejido cicatrizal debido al desequilibrio entre la síntesis y degradación de la matriz extracelular. La cicatriz se encuentra levantada, roja, indurada o contraída; su manejo puede ser mediante cirugía, silicona, compresión, corticoides, radioterapia, crioterapia o láser. Sin embargo, utilizadas en forma aislada, sólo mejoran parcialmente el volumen y elasticidad de las cicatrices en no más del 60% de los casos. La resección quirúrgica de cicatrices hipertróficas y queloides, utilizada en forma aislada tiene una recurrencia de 45 a 100%. En el manejo de las cicatrices sintomáticas también pueden emplearse otros recursos que se aplican en la medicina de rehabilitación que ofrece tratamiento de fisioterapia, y se emplean agentes físicos y mecánicos como calor, luz, frío, así como electricidad y mecanoterapia para el control del dolor.

En el caso a estudio, la paciente manifestó que en el 2011 acudió al hospital demandado, donde le diagnosticaron litiasis renal y realizaron litotripsia extracorpórea fallida, por lo que le efectuaron nefrectomía izquierda en 2012.

En el expediente clínico existe nota postoperatoria del 21 de mayo de 2012, la cual acredita que durante la intervención quirúrgica se advirtió litiasis coraliforme obstructiva y adherida a sistemas colectores de riñón izquierdo, estenosis parcial de la unión pielocalicial izquierda y vaso aberrante polar superior, presentándose sangrado profuso de la arteria polar superior y del parénquima renal, por lo que fue necesario realizar una nefrectomía, en la que se produjo la apertura incidental de 5 mm en el colon ascendente, que se reparó en 2 planos.

De la citada atención no se desprenden elementos de mala práctica atribuibles al personal médico del hospital demandado, pues ante el sangrado profuso, estaba indicado efectuar nefrectomía. Así mismo, la apertura incidental de colon constituye un riesgo inherente al procedimiento, mismo que fue identificado y resuelto correctamente mediante cierre primario de las capas afectadas de colon.

El 22 de mayo del 2012, la paciente ingresó a Terapia Intensiva, donde se establecieron los diagnósticos de choque hemorrágico grado IV secundario a sangrado transoperatorio de 3,000 cm cúbicos e inestabilidad hemodinámica; se indicó monitorización y tratamiento de soporte que la paciente requería. La evolución fue favorable, por lo que ingresó a piso de hospitalización el día 23 de mayo para continuar su atención.

La paciente refirió en su queja que durante su estancia en el hospital estuvo con antibióticos, presentando temperaturas muy altas. Asimismo, que le salía pus de la herida quirúrgica, y no obstante, el médico la dio de alta con fiebre. Contrario a dichas manifestaciones, las notas médicas de la atención que recibió en el Servicio de Cirugía a partir del 23 de mayo, demuestran que evolucionó sin fiebre, tolerando la vía oral, con herida quirúrgica afrontada y limpia, exámenes de control dentro de parámetros normales, por lo que fue egresada por mejoría el 31 de mayo de 2012, con indicaciones de analgésico y antibióticos, así como cita a Consulta Externa de Urología.

El 3 de julio de 2012, fue valorada en Consulta Externa de Urología, señalándose que la herida quirúrgica se encontraba dehiscente en 3 centímetros, se reportó distensión abdominal que se atribuyó a



Foto: Archivo

neuropatía periférica, por lo que se indicó butilhioscina y cita en un mes con estudios de laboratorio. Esto demuestra que el personal médico del hospital demandado, incumplió sus obligaciones de medios de diagnóstico y tratamiento, pues a pesar de que la herida quirúrgica estaba dehiscente después de 5 semanas de la nefrectomía, no realizó exploración acuciosa, y omitió solicitar cultivo y estudios de imagen; es decir, el personal médico adoptó una actitud contemplativa.

Cabe señalar, que la paciente entre sus pruebas, exhibió 2 radiografías simples de abdomen (de pie y de decúbito), realizadas en el hospital demandado el 14 de junio de 2012, las cuales mostraron imagen sugestiva de cuerpo extraño (gasa) dentro de cavidad abdominal, por arriba de la cresta ilíaca del hemiabdomen izquierdo. Estas imágenes confirman la mala práctica en que incurrió el personal médico del demandado, al atribuir la distensión abdominal a neuropatía periférica, indicando incorrectamente antiespasmódico, sin profundizar en los signos y síntomas de la paciente, quien además para esa fecha (3 de julio de 2012) contaba con estudios radiológicos que mostraban el cuerpo extraño.

La literatura especializada refiere que las neuropatías periféricas son de naturaleza inflamatoria o degenerativa del sistema nervioso periférico, se manifiestan por síntomas sensitivos (sensación de hormigueo y quemadura, frialdad, adormecimiento, dolor e hipersensibilidad, incapacidad para reconocer objetos por el tacto), motores (debilidad, atrofia distal y disminución de los reflejos)



Foto: Archivo

Es fundamental que en todos los procedimientos quirúrgicos se cumplan las acciones orientadas a la seguridad del paciente, entre las que se encuentra la cuenta correcta de gasas y compresas al finalizar la intervención.

y autonómicos (hipotensión postural, impotencia, anhidrosis e incontinencia de esfínteres), los cuales no incluyen distensión abdominal.

De igual forma, la paciente aportó 2 radiografías de abdomen (de pie y de decúbito) del 19 de julio del 2012, efectuadas en el hospital demandado, las cuales mostraron persistencia de imagen sugestiva de cuerpo extraño, correspondiente a una gasa dentro de cavidad abdominal, por arriba de la cresta ilíaca del hemiabdomen izquierdo. En ese sentido, queda demostrado que las gasas identificadas en las citadas radiografías, son atribuibles al procedimiento que Urología le realizó a la paciente el 21 de mayo de 2012, lo cual acredita error en la cuenta de gasas, pero sobre todo, un deficiente estudio de la paciente, pues a pesar de que las radiografías mostraban el cuerpo extraño (gasa), no se percataron de ello. Sobre el rubro, la literatura especializada refiere, que la posibilidad de confirmar el diagnóstico de textiloma se encuentra al alcance de los hospitales que cuenten con gabinete de rayos "X". En efecto, en la mayoría de los casos la identificación del cuerpo extraño se efectúa mediante radiografías simples.

Así las cosas, el 29 de julio de 2012 Urología reportó abscesos residuales de herida quirúrgica secundarios a granuloma por reacción alérgica, indicando antibiótico y cita de control. En esta valoración, el personal de dicho Servicio, omitió solicitar cultivo de la secreción, atribuyendo los abscesos incorrectamente a descompensación metabólica por diabetes mellitus, sin considerar que exámenes de laboratorio reportaron valores de glucemia en límites normales.

El 7 de agosto del 2012, Urología mencionó que persistían los 2 orificios en la herida quirúrgica, drenando material fibrinopurulento, por lo que indicó dicloxacilina. El 5 de septiembre el Urólogo solicitó tomografía computarizada de partes blandas. El 18 de septiembre se reportó salida espontánea de material de sutura por herida quirúrgica. El 13 de enero del 2013, el Urólogo reportó que aunque la paciente refirió expulsión espontánea de textiloma por herida quirúrgica, la tomografía no mostraba evidencia de material radiopaco, textiloma, ni patología estructural, comentando que en la radiografía simple de abdomen, tampoco se apreció gasa, ni raytex, concretándose a indicar dicloxacilina.

Es necesario mencionar que debido a la expulsión espontánea de suturas y material textil, así como a la persistencia de secreción purulenta, el personal médico del demandado debió revisar la herida quirúrgica en quirófano, a fin de buscar más cuerpos extraños, o en su caso, retirar las suturas a las cuales atribuyó el absceso; sin embargo, se concretó a seguir indicando antibiótico. Así las cosas, en la nota del 5 de marzo de 2013, Urología reportó salida de otra gasa por cicatriz quirúrgica, solicitando radiografía simple de abdomen sin apreciarse textiloma o raytex, por ello indicó tomografía, la cual fue valorada en consulta del 12 de marzo, sin mostrar textiloma. En esta atención se solicitaron estudios preoperatorios para efectuar exploración quirúrgica, la cual se realizó el 20 de mayo del 2013, efectuándose resección de cicatriz quirúrgica antigua y granuloma subcutáneo, cuyo resultado de estudio histopatológico fue concluyente de fibromatosis intersticial degenerativa, reactiva y subcutánea.

El 18 de junio del 2013, Cirugía refirió a la paciente a Oncología para revisión del reporte histopatológico, Oncología señaló que no observó tumor o hernia en la tomografía solicitada, por lo que el

13 de enero del 2014 la dio de alta sugiriendo que fuera enviada a Rehabilitación para Fisioterapia.

Fue atendida en Rehabilitación el 24 de marzo de 2014 para valorar calor y masaje por dolor en cicatriz quirúrgica; sin embargo, fue dada alta, pues se consideró que no era candidata al manejo. El Servicio de Rehabilitación incumplió sus obligaciones de medios de tratamiento, al dar de alta a la paciente sin brindarle los beneficios fisioterapéuticos descritos en la literatura especializada, para el manejo de las cicatrices sintomáticas.

El 7 de septiembre del 2014, Cirugía General reportó aumento de volumen en región subcostal izquierda, dolorosa, reductible, sin palparse anillo por intenso dolor, por lo que solicitó ultrasonido, el cual descartó hernia de pared; sin embargo, por persistencia de la sintomatología, le ofrecieron exploración quirúrgica. Finalmente el 13 de junio del 2012, se realizó resección de tejido cicatrizal y fibroma en plano muscular de 1.5 centímetros, realizando reforzamiento de fascias de plano muscular por debilidad aponeurótica. Tuvo evolución postoperatoria favorable, por lo que fue dada de alta el 16 de junio del 2014, con cita en Consulta Externa de Cirugía General para seguimiento.

## APRECIACIONES FINALES

Fue demostrada la mala práctica en que incurrió el personal médico del hospital demandado en la atención proporcionada a la paciente, debido al incumplimiento de las maniobras de seguridad, las cuales están encaminadas a evitar riesgos injustificados.

El estudio de la paciente fue insuficiente, clínicamente existían datos para sospechar textiloma y radiográficamente se apreciaba cuerpo extraño, y pese a ello no diagnosticaron la complicación.

La paciente evolucionó favorablemente después de la resección del tejido cicatrizal de la herida y fibroma en plano muscular, sin evidencia de secuelas.

La posibilidad de confirmar la sospecha de textiloma se encuentra al alcance de los hospitales que cuenten con gabinete de rayos "X", ya que en la mayoría de los casos la identificación del cuerpo extraño se efectúa mediante radiografías simples.

La seguridad, es un principio fundamental de la atención al paciente.

## RECOMENDACIONES

Es fundamental que en todos los procedimientos quirúrgicos se cumplan las acciones orientadas a la seguridad del paciente, entre las que se encuentra la cuenta correcta de gasas y compresas al finalizar la intervención.

La interpretación apropiada de estudios radiográficos o tomográficos, permite confirmar la existencia de cuerpo extraño, por ello se recomienda sean valorados acuciosamente y, de ser posible, conjuntamente con el especialista en Radiología.

En todo paciente postoperado que presente reacciones exudativas, formación de abscesos, granulomas o fístulas enterocutáneas a los pocos días de realizada la cirugía, debe sospecharse de textiloma.

Es indispensable estudiar de forma integral a los pacientes a fin de detectar de manera oportuna alguna complicación y brindar el tratamiento correspondiente.

Deben evitarse actitudes contemplativas ante las enfermedades de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

Andrade P, Benítez S, Prado A. Recomendaciones para el manejo de cicatrices hipertróficas y queloides. Rev Chil Cir. 2006;58(2):78-88.

Campos-Castolo M, Hernández-Gamboa L, Revuelta-Herrera A, et al. Morbilidad derivada del olvido de gasas en actos quirúrgicos. Revista CONAMED. 2008;13(Suplemento 1):5-11.

Gonzalo-Rodríguez V, Trueba-Arguiñarena J, Rivera-Ferro J, et al. Nuestra experiencia en el tratamiento de la litiasis coraliforme (1987-2004). Revisión de los resultados. Arch Esp Urol. 2008;61(7):799-807.

Guerrero A, Archila D, Cuadros C, et al. Textiloma en cavidad intraabdominal: una causa de diagnóstico equívoco. MÉD UIS. 2010;23(1):59-65.

Johri N, Cooper B, Robertson W, Choong S, Rickards D, Unwin R. An update and practical guide to renal stone management. Nepron Clin Pract. 2010;116:159-61.

Landaeta J, Mendoza J, González L. Lesión traumática de colon y recto superior: impacto de la reparación quirúrgica. Rev Venez Cir. 2007;60(1):27-41.

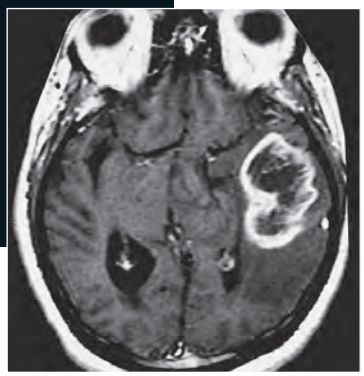
Mahaffey PJ. Checklist culture. Seductions of the WHO safe surgery Checklist. BJM. 2010;23(340):c915.

Medina-Escobedo M, Martín-Soberanis G. Nefrolitiasis como indicación de nefrectomía. Estudio multicéntrico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2009;47(1):29-32.

World Health Organization. WHO guidelines for safe surgery: 2009: safe surgery saves lives. ISBN 978 92 4 159855 2.

# La vacuolización, opción terapéutica promisoria para el glioblastoma

*Fernando López Casillas*[a]



*A la memoria de Pepe Mundo, quien se hubiese alegrado de esta y otras medicinas por venir.*

En esta entrega de "Desde la trinchera" comentaremos el artículo de Kitambi y colaboradores[1] que describe una novedosa y promisoria alternativa para el tratamiento del glioblastoma multiforme (GBM), una enfermedad devastadora y prácticamente incurable. El abordaje seguido por los autores es de una impecable y pulcra lógica científica, basada en la suposición de que hay funciones adquiridas por las células tumorales, no necesariamente responsables de su desbocada proliferación celular, que podrían ser blancos terapéuticos novedosos.

Es sabido que el fenotipo canceroso se desarrolla a partir de mutaciones en las células tumorales que les confieren una "ganancia" o una "pérdida" de función. Las primeras generalmente activan proto-oncogenes, mientras que las segundas resultan en la inactivación de genes supresores de tumores. En el caso del GMB estos cambios afectan vías reguladoras de la división celular tan críticas como las mitogénicas (receptores de cinasas de tirosinas acopladas a Ras), las de p53 (mediadores de reparación genómica y/o apoptosis) y las del ciclo celular (controladoras de la proteína Rb, CDKs y ciclinas).

[a]Instituto de Fisiología Celular. UNAM. México, DF.

El trastorno de estas vías hace que el GBM sea una enfermedad recidivante y refractaria aun a los más agresivos tratamientos. Kitambi y cols. supusieron que además de estas ganancias y pérdidas de función, las células del GBM habrían adquirido otras que les distinguiesen de células vecinas normales y que fueran blanco potencial para atacarlas. De ahí que su primer objetivo fue identificar tal función peculiar. Para ello probaron los 1,364 compuestos químicos presentes en la "biblioteca" llamada NIH, Diversity Set II, los cuales fueron añadidos a cultivos de líneas celulares, las células de glioblastoma (GC), que previamente habían establecido a partir de tumores humanos de GBM **(figura 1)**.

De los 234 compuestos que mostraron afectar la morfología de las GC, solo 63 demostraron especificidad contra GC, pues no afectaron a células madre embrionarias de ratón, ni fibroblastos humanos células derivadas de un osteosarcoma. La prueba de irreversibilidad del daño solo la pasaron 12 compuestos, 7 de los cuales no afectaron el desarrollo ni la viabilidad de embriones de pez cebra, demostrando no ser toxicas *in vivo* para otros tejidos. Finalmente, solo 3 compuestos redujeron el tamaño de tumores generados por la inyección de células GC en los ventrículos cerebrales de embriones de pez cebra, una variante novedosa, eficiente y rápida del ensayo de xenoinjertos que habitualmente se hace en ratones

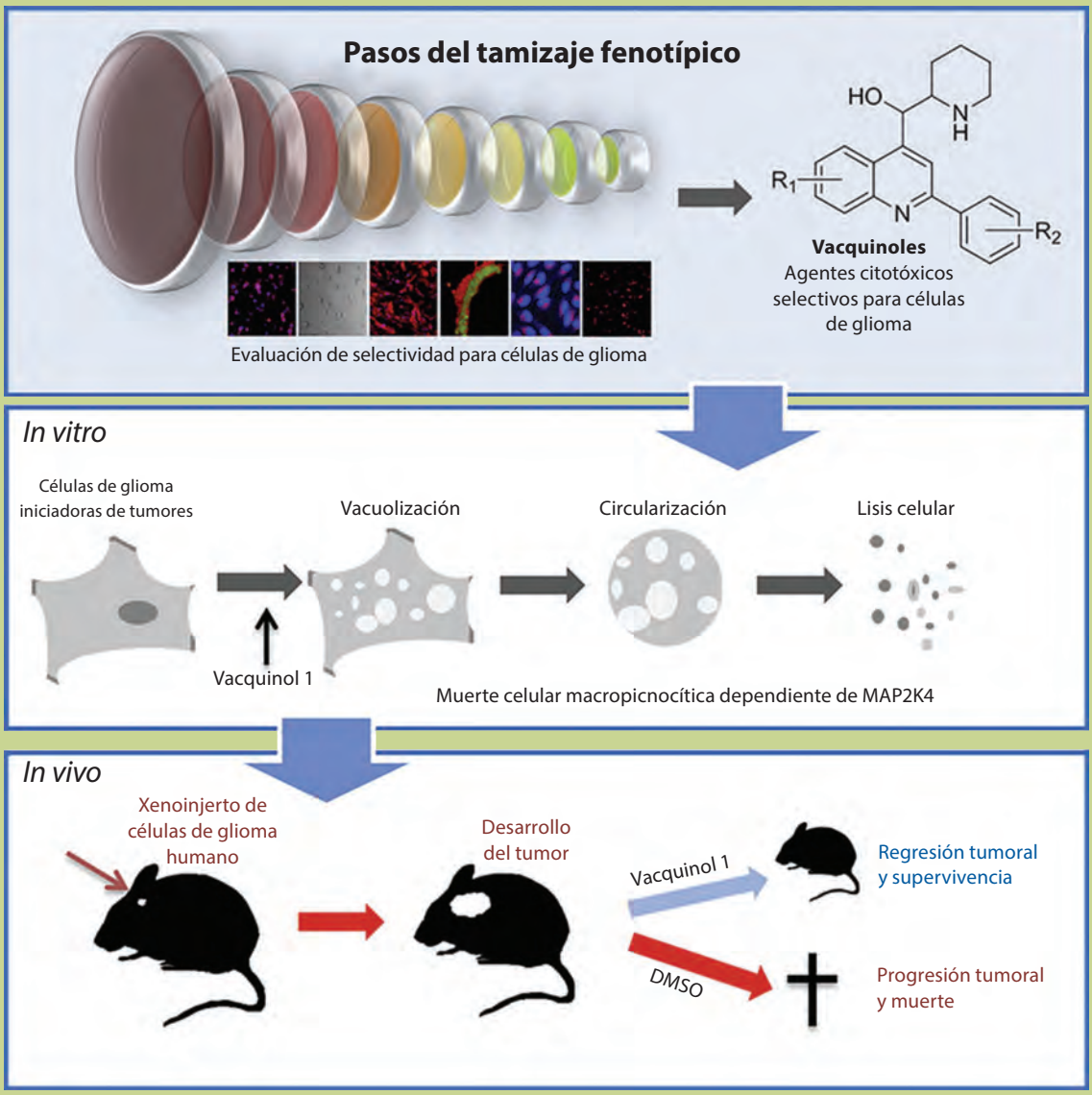
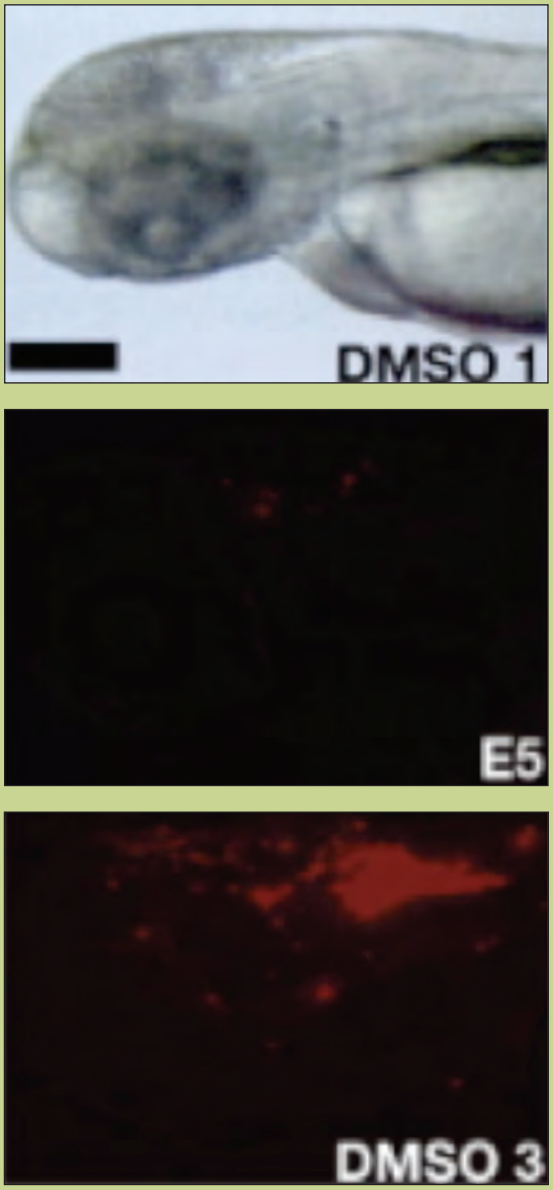



**Figura 1.** Estrategia que descubrió al vacquinol como agente anti-GMB.

Un conjunto de fármacos se probaron mediante un tamizaje fenotípico para encontrar los que afectaran la supervivencia de células de GMB de manera específica. La capacidad antitumoral de la droga encontrada, el Vacquinol-1, se probó en experimentos *in vitro* e *in vivo,* como se explica en el texto. (Tomada de Kitambi SS, et al. Cell. 2014;157:313).

**(figura 2)**. De estos 3 compuestos, se eligió al más potente, el E5, que fue llamado vacquinol-1 por su estructura alcohólica-quinólinica **(figura 1)**. Pruebas posteriores demostraron que el vacquinol afecta específicamente la sobrevida de GC, pero no de células de otros linajes. Igualmente, se demostró que la muerte por vacquinol se debe a macropicnocitosis, la cual no es una causa típica de muerte celular como los son la apoptosis o la autofagia. En células GC, el vacquinol induce la formación de vesículas endocíticas gigantescas que finalmente les lleva a estallar **(figura 3)**. Este efecto parece estar mediado por una proteína cinasa, la MAPKK4, que es activada normalmente en respuesta a estrés o inflamación.




Fotos: Cortesía del autor

**Figura 2.** El vacquinol inhibe el crecimiento de las células de glioblastoma (GC) en embriones de pez cebra.

Un ingenioso experimento *in vivo* para probar rápida y eficientemente si el vacquinol inhibía el crecimiento de tumores derivados de GC consistió en cargarlas previamente de un marcador fluorescente rojo y posteriormente trasplantarlas a cerebros de embriones de pez cebra, los cuales continuaron su desarrollo en agua de acuario que contenía vacquinol (E5) o el disolvente control negativo (DMSO). Días después se analizaron los embriones por microscopia de fluorescencia para determinar la presencia de GC. Comparado con el control u otros compuestos, el E5 tuvo un potente efecto en la sobrevida de las células tumorales. (Tomada de Kitambi SS, et al. Cell. 2014;157:313).

Aunque no se sabe exactamente la razón, la inhibición de la expresión de MAPKK4 hace que las GC resistan al vacquinol, es decir que las GC requieren de la presencia y actividad de MAPKK4 para poder ser dañadas por el vacquinol. Esto debe ser contrastado con otros papeles que la MAPKK4 tiene en la oncogénesis, pues la evidencia indica, que según el tipo de cáncer, esta cinasa pude ser promotora o antagonista de la tumorigenesis[2].

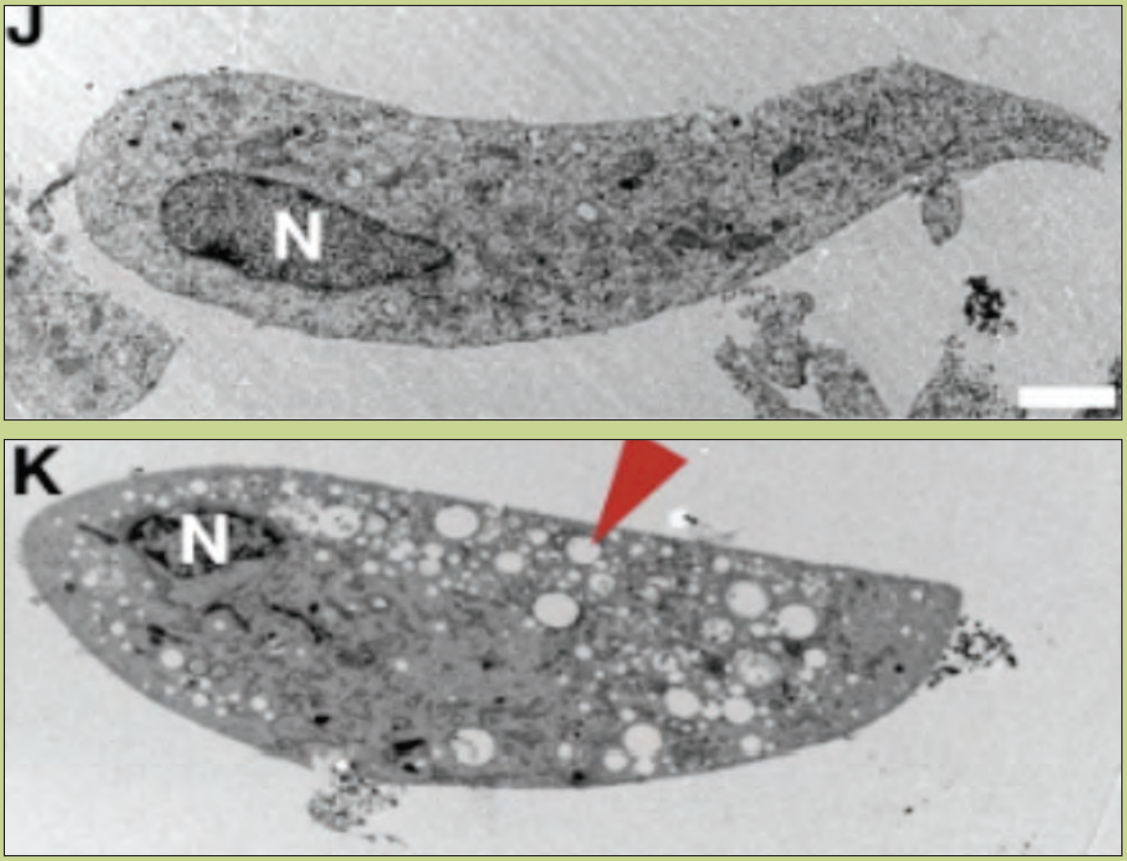
Los estudios farmacocinéticos indicaron la estabilidad y buena distribución tisular del vacquinol, el cual es permeable a la membrana plasmática y a la barrera hematoencefálica, todo lo cual hizo pensar a los autores de su posible uso terapéutico.

La prueba farmacológica inicial para el vacquinol consistió en usarlo para tratar xenoinjertos tumorales en ratones inmunodeficientes, un ensayo clásico de la oncología experimental. Los cerebros de ratones son injertados con células GC. Las cuales 7 semanas después han evolucionado a grandes tumores hemorrágicos y necróticos que tienen el aspecto macroscópico e histológico típico de GBM. Si a la semana 6 se administra vacquinol intracranealmente, en el mismo lugar donde se injertaron la células GC, el tamaño del tumor, una semana después, se reduce significativamente y muestra signos de daño vacuolar. Sin embargo la prueba contundente del beneficio terapéutico del vacquinol quedo demostrado en el experimento de la **figura 4**, en donde se aprecia que aumenta la sobrevida de ratones xenoinjertados.

El trabajo de Kitambi y colaboradores ejemplifica una manera elegante, racional y práctica de buscar nueva moléculas antitumorales, usando un abordaje que parte de una interesante premisa, la de atacar propiedades del tumor que no necesariamente sean responsables de la elevada proliferación o invasividad. Pero mejor aun, este trabajo también abre una gran y esperanzadora posibilidad terapéutica para uno de los más devastadores cánceres humanos. ●

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kitambi SS, et al. Vulnerability of Glioblastoma Cells to Catastrophic Vacuolization and Death Induced by a Small Molecule. Cell. 2014;157:313.
2. Shi Y, Lim SK, Parada LF. The soft underbelly of tumor cells. Cell Res. 2014;24:910.




Fotos: Cortesía del autor

**Figura 3.** El Vacquinol mata a las células de glioblastoma mediante macropicnocitosis.

Células de glioblastoma se trataron con vacquinol (7.5 mM por 6 horas, panel K) y se observaron, junto con células no tratadas (panel J), al microscopio electrónico. La gran cantidad de vacuolas típicamente macropicnocíticas (punta de flecha roja) que se formaron causaron la muerte celular. (Tomada de Kitambi SS, et al. Cell. 2014;157:313).

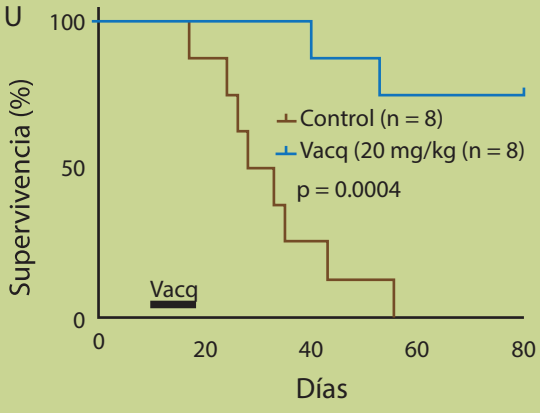



**Figura 4.** El tratamiento con vacquinol aumenta la sobrevida de ratones xenoinjertados con células de glioblastoma.

La efectividad antitumoral de la administración oral del vacquinol se demostró en un experimento clásico de xenoinjertos tumorales en ratones inmunodeficientes. Para ello, a tiempo cero se inocularon en cerebro células GC y 2 semanas después se les suministro vacquinol (20 mg/kg por día, durante 5 días) y se registró la sobrevivencia comparada con un grupo semejante de ratones que solo fueron tratados con el vehículo de la droga. Mientras que la sobrevida media de los ratones control fue de 31.5 días, solo dos ratones tratados con vacquinol murieron en los 80 días que duro el experimento (Tomada de Kitambi SS, et al. Cell. 2014;157:313).

# De monstruos y prodigios



*Siameses*, de Ambroise Paré



Monocolo, hombre de un solo pie, citado por Plinio



Panotio (todo orejas), descrito por Cteris en siglo V

*Por Rafael Álvarez Cordero*

La presencia de alteraciones congénitas, como la descrita en uno de los artículos de este número, constituye para la medicina actual un acontecimiento explicable cuyo origen está perfectamente establecido al conocerse proceso que tiene un nuevo ser humano en su formación intrauterina y las alteraciones que se pueden producir en este periodo. Como se aprecia en dicho artículo, se hizo el diagnóstico correcto, se instauró el tratamiento adecuado y el bebé se encuentra en perfecto estado de salud.

Pero para nuestros antepasados, el nacimiento de un ser extraño, llamado "monstruo" –fuera humano o animal–, provocaba miedo, incluso terror, y se consideraba presagio de sucesos catastróficos, al tiempo que se afirmaba que era la consecuencia de malas obras de los seres humanos y, por tanto, un castigo divino.

Historiadores de todas las épocas, Plinio, Marco Polo, Liceti, Cesio y otros más, hicieron descripciones por demás fantásticas de seres deformes, atendiendo a las descripciones de quienes atestiguaban haberlos visto; evidentemente, en ausencia de documentación real o fotográfica, las descripciones eran enriquecidas por la fantasía y así se habla de los "monocolos", individuos con un solo pie gigantesco; los "panoclos", cuyos pabellones auriculares llegaban a los pies; los "cinocéfalos", humanos con cabeza de perro, etcétera. Posteriormente, Ambrosio Paré en el siglo XVI hizo una colección de imágenes de monstruos y trató de darles una explicación, ya que llegó a analizar a varias decenas de alteraciones congénitas, algunas casi inverosímiles[1].

Aunque la fantasía está presente en todo momento, hoy se sabe que lo único que requiere un bebé con una malformación es una adecuada atención médica o quirúrgica.

Y ahora lo que nos sorprende no es la existencia de un ser humano con una alteración congénita, sino los hombres y mujeres con súper poderes que surgieron en los cómics desde el siglo pasado y hoy viajan por el espacio y el tiempo desafiando todas las leyes de la física, lo que comprueba una vez más que el ser humano siempre buscará lo maravilloso, lo insólito, lo excepcional, aunque, como decía Goya "los sueños de la razón producen monstruos".

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Paré A. Des Monstres et Prodiges. Chicago: University of Chicago Press, 1982.



*Monstruos,* de Fortunio Liceti



Cíclope



*El sueño de la razón produce monstruos* (No. 43), de Francisco José de Goya

# Normas para autores

La Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM (RFM) es una publicación oficial de la Facultad de Medicina de la UNAM. Su aparición es periódica (bimestral)

**Mision y visión de la Revista de la Facultad de Medicina**
*Visión:* Ser el referente nacional de publicaciones de escuelas de medicina, con altos estándares de calidad.
*Misión:* Ser una publicación periódica de difusión del conocimiento médico para el desarrollo académico de los alumnos, docentes e investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y la comunidad médica nacional, por medio de reportes de avances contemporáneos y significativos en todos los campos de la medicina de interés para el médico general. Por sus altos estándares de calidad, también pretende ser el referente nacional de publicaciones de escuelas de medicina.

Con esta visión y misión, la RFM considerará contribuciones en las secciones que abajo se indican. En todos los casos, los manuscritos deberán estar escritos en Word, Times New Roman de 12 puntos, doble espacio, márgenes de 2.5 cm, sin sangrías ni justificación derecha. Todos los manuscritos serán revisados, y en su caso aprobados, por expertos (pares).

1. Editoriales
2. Artículos de revisión por invitación
3. Casos anatomo-clínicos y de imagenología
4. Correlaciones históricas con análisis básico clínico
5. Medicina traslacional o del laboratorio al paciente
6. Novedades en medicina
7. Políticas de salud
8. Arte y medicina
9. Profesionalismo y ética en medicina
10. Educación médica
11. Cartas al editor

### 1. Editoriales

Esta sección está dedicada al análisis y reflexión sobre tópicos médicos de interés general.

### 2. Artículos de revisión

En su sección principal, la RFM publica artículos de revisión sobre temas médicos de actualidad y relevantes para el estudiante de licenciatura y para el médico general; serán escritos por una autoridad en el área motivo de la revisión. Estos artículos serán por invitación del Director de la Facultad de Medicina de la UNAM.

La extensión de los manuscritos, las secciones y subtítulos serán de acuerdo con el criterio de cada autor. Los autores deberán seguir las siguientes instrucciones:

I. Página frontal. La primera página deberá contener, en el orden indicado:
   1) Título del artículo, que debe reflejar fielmente el contenido.
   2) Nombre completo de cada autor (autores), empezando por apellidos y, al final, un número en superíndice.
   3) Nombre de la institución, departamento o laboratorio, precedido del número en superíndice que corresponde a cada autor
   4) Autor de correspondencia, indicando nombre completo, dirección, número telefónico, número de fax y correo electrónico.
   5) Título corto.
   6) Tres a cinco palabras clave
   7) Número total de páginas, de figuras y de cuadros

II. Resumen en español. Deberá esta ubicado en la segunda página.
III. Resumen en inglés. Estará en la tercera página. Se recomienda que este resumen sea revisado por un experto en el idioma indicado.
IV. Cuadro de contenido. Los artículos de revisión deberán incluir, en la página cuatro, un cuadro de contenido con dos niveles de encabezados, lo cual permitirá tener una idea clara sobre la estructura de la revisión.
V. Cuerpo del manuscrito. El cual deberá iniciarse en la página cinco.
VI. Cuadros. Los cuadros deberán colocarse al final del texto, después de las referencias. Deberán entregarse en los archivos originales del programa donde fueron elaborados; usar números arábigos en el orden citado dentro del texto con título en la parte superior. Las notas de pie deben explicar la información y el significado de las abreviaturas.
VII. Figuras. Deberán entregarse los archivos originales independientes de la versión del texto Deberán tener las siguientes características: de preferencia en color, en formato .jpg, con un tamaño mínimo de 5 cm de ancho y un máximo de 21 cm de ancho, con 300 dpi de resolución. Las leyendas de las figuras deberán estar en hojas separadas al final del texto, después de la ubicación de los cuadros.
IX. Conclusiones. Al final, el manuscrito deberá describir brevemente las conclusiones más significativas de la revisión.
X. Agradecimientos. Si es pertinente, anotar los nombres de personas o instituciones que brindaron apoyo para la elaboración del manuscrito
XI. Bibliografía. La bibliografía deberá ser suficiente y adecuada Sólo incluir referencias pertinentes al tema que sustenten las aseveraciones más importantes del manuscrito.
XII. Las referencias de artículos publicados en revistas, capítulos de libros y libros completos se presentarán de según el estilo Vancouver (ver los ejemplos a continuación y para instrucciones más detalladas consultar: www.icmje.org). Se indicarán con números arábigos en forma consecutiva y en orden en que aparecen por primera vez en el texto.

A. **Revistas periódicas**
Johnson TN, Rostami-Jodjegan A, Tucker GT. A comparison of methods to predict drug clearance in neonates, infants and children. Br J Clin Pharmacol 2004;57:677-8.

B. **Las referencias a libros tendrán el siguiente modelo:**
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leaderships skills for nurses. 2nd ed. Albany, NY: Delma Publishers; 1996.

C. **Las referencias a capítulos en libros aparecerán así:**
Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Beta-adrenergic receptor antagonists. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eight Edition, eds. Gilman AG, Rail TW, Nies AS, New York: Pergamon Press, 1990:229-43.

D. **Congresos**
Ventura-Martinez R, Santiago-Mejia J, Gomez C,

Rodriguez R. Neuroprotective effects of NMDA receptors antagonists on neuronal injury induced by intestinal ischemia in the isolated ileum of the guinea-pig. Neuroscience 2008. Washington, D.C. USA., 15-19 de noviembre de 2008. Poster 152.11

E. **Libros en Internet.**

Lefebvre P. Molecular and genetic maps of the nuclear genome [Internet]. Durham (NC): Duke University, Department of Biology; 2002 [modificado 11 dic 2002; consultado 5 sept 2003]. Disponible en: http://www.biology.duke.edu/chlamy_genome/nuclear_maps.html

F. **Comunicaciones personales.**

Los datos aún no publicados se citarán directamente en el texto.

### 3. Casos anatomo-clínicos y de imagenología

Los manuscritos estarán enfocados a casos anatomo-clínicos de patologías de actualidad que sean útiles en la formación de los estudiantes de medicina. Deberán contener un resumen clínico, datos de laboratorio y gabinete, seguidos por una discusión y análisis del caso. El reporte del caso deberá iniciar con un resumen, incluir página frontal apropiada y seguir las indicaciones descritas en artículos de revisión.

### 4. Correlaciones históricas con análisis básico clínico

Se revisarán casos históricos y se correlacionarán con casos básico-clínicos de actualidad. Incluir página frontal apropiada y seguir las indicaciones en artículos de revisión

### 5. Medicina translacional

Se seleccionarán los mejores trabajos presentados en las Jornadas de Investigación de Posgrado y los autores serán invitados por comité editorial para presentarlos en texto.

### 6. Novedades en Medicina

Resumen de novedades diagnósticas o terapéuticas publicadas en revistas de gran impacto. No incluyen resumen y deberán incluir página frontal apropiada y seguir las indicaciones descritas en artículos de revisión

### 7. Políticas en salud

Los manuscritos discutirán temas de actualidad, se incluirán guías de práctica clínica. Su enfoque estará dirigido al médico general, y deberá incluir página frontal apropiada y seguir las indicaciones descritas en artículos de revisión

### 8. Arte y medicina

Relatos de entrevistas o de exposiciones con relevancia médica. Los artículos serán breves e ilustrativos

### 9. Profesionalismo y ética

Artículos que tocarán temas de ética y bioética, así como los casos analizados y dictaminados por CONAMED

### 10. Educación médica

Los artículos serán trabajos de revisión sobre diferentes aspectos de la educación médica. Estos artículos serán por invitación del responsable de la sección, previa aprobación del Editor de la Revista. Los autores decidirán la estructura del manuscrito según el tema a tratar, teniendo como premisa que la organización del mismo debe promover la comprensión secuencial del tema.

### 11. Cartas al editor

En esta sección se incluyen comentarios sobre los artículos previamente publicados en la RFM y opiniones sobre el contenido de la revista.

### Notas adicionales

I. Conflicto de intereses. Todos los autores deben firmar una carta de NO conflicto de intereses y declarar que los trabajos que aquí presenten no han sido previamente publicados ni enviados a otras revistas.

II. Transferencia de derechos de autor. Carta firmada por todos los autores transfiriendo los derechos de autor a la Facultad de Medicina de la UNAM.

III. Consentimiento Informado. Carta de consentimiento informado si desean resultados de trabajos con seres humanos firmada por los pacientes. Sus datos personales no deben aparecer en el texto original por consideración ética y legal de anonimato.

IV. El material que sea aceptado para publicación será propiedad de la Revista, por lo que la reproducción parcial o total del material debe ser autorizado por la Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.

### Presentación del manuscrito

A. **Por correo.**

Enviar original y dos copias de la documentación solicitada, a la siguiente dirección: Revista de la Facultad de Medicina, UNAM. Facultad de Medicina, UNAM. Edificio B. Tercer piso. Ciudad Universitaria D.F. Código postal 04510. México, D.F. (Apartado Postal No. 70-298).

B. **Vía electrónica.**

Dirigido al Dr. Rafael Álvarez Cordero, editor de la RFM a los correos: rac@liceaga.facmed.unam.mx o raalvare2009@hotmail.com., o a la Lic. María del Rocío Sibaja Pastrana, asistente del editor, rsibaja2001@hotmail.com
En línea se aceptarán formatos en: .html, .jpg, .gif, .pdf, .xls, .zip, .tif, .ppt y .eps.
Se confirmará a los autores por vía electrónica la recepción de los trabajos.

C. **Mayores informes:**

Revista de la Facultad de Medicina
Edificio "B", 3er piso
Ciudad Universitaria de México D.F. CP 04510
Número telefónico: 56232154, 56232508 y 56232300
Extensiones: 43028 y 43029

**Tome en cuenta las Normas de Vancouver y la traducción al español del ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, cuya versión oficial se encuentra en www.ICMJE.org.**