

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 Ortiz, 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. 4, julio-agosto 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.

Reserva 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 junio de 2015 con un tiraje de 4,000 ejemplares. Reserva de Derechos al uso exclusivo del título de la versión electrónica: 04-210-112612350300-203, ISSN versión electrónica: en trámite. 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@imagiacomunicacion.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.

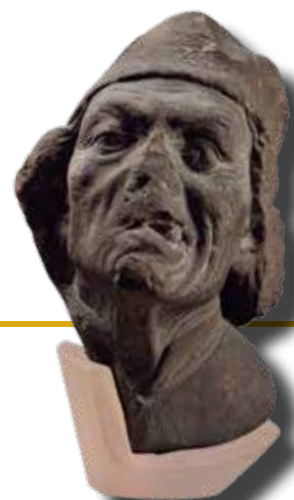
Portada: Imagia Comunicación.

Versión electrónica en:

www.revistafacmed.com

Scielo, Periodica, Latindex, Imbiomed.

Contenido Contents



EDITORIAL

Hablemos de ética 3

Let's talk about ethics

Rafael Álvarez Cordero

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Review articles

Estructura y función de la alfa-fetoproteína 5

Structure and function of the alpha-fetoprotein

María Guadalupe Maldonado Mercado, Mohamed Ali Pereyra Morales, Edgar Arturo Zenteno Galindo

Los escenarios de riesgo biológico y la protección del personal médico participante en el brote por el virus del Ébola 2014 14

Biological risk and protection of the medical staff participant in the outbreak of the Ebola virus 2014

Rubén Morelos Ramírez, Maritona Ramírez Pérez, Guadalupe Sánchez Dorantes, Carolina Chavarín Rivera, Enrique Meléndez Herrada

CASOS CLÍNICOS

Clinical cases

Túnel aórtico a ventrículo izquierdo. Reporte de caso y manejo anestésico..... 25

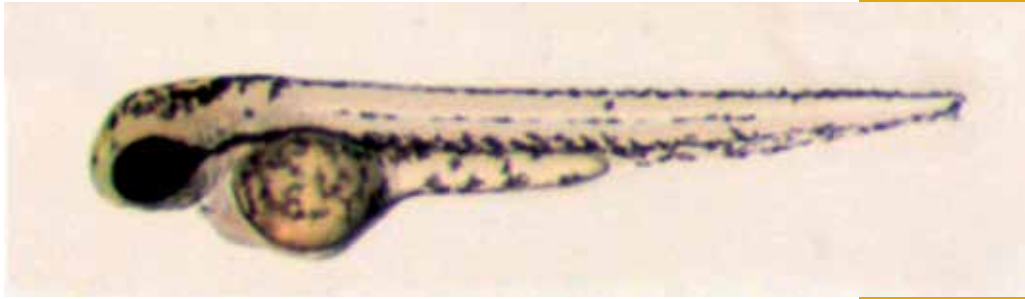
Aortic tunnel to left ventricle. A case report and anesthetic management

Alberto Hernández Salazar, Danira Campos González, Juan José Dosta Herrera

Corrección de la sonrisa con toxina botulínica en un paciente con parálisis facial 34

Smile enhancement with botulinum toxin in a patient with facial palsy

Cyrus Dean Mario Afrashtehfar, Kelvin Ian Afrashtehfar



CASO CLÍNICO-RADIOLÓGICO

Clinical-radiological case

Haga su propio diagnóstico **39**

Make your own diagnosis

Adrián Pérez González, Mayra Paulina Patiño Limón

RESPONSABILIDAD PROFESIONAL

CASO CONAMED

Professional responsibility

CONAMED Case

Degeneración macular relacionada
con la edad; membrana neovascular **40**

Age-related macular degeneration; neovascular membrane

María del Carmen Dubón Peniche, Luis Eduardo Bustamante Leija

BOLETÍN DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO

Bulletin of the National Academy of Medicine

Reflexiones sobre bioética
en el primer nivel de atención médica **51**

Reflections on bioethics in the first level of medical care

DESDE LA TRINCHERA DE LAS CIENCIAS BÁSICAS

Notes from the Basic Sciences Trenches

CRISPR, el sueño divino hecho realidad **55**

CRISPR, the divine dream come true

Fernando López Casillas

ARTE Y MEDICINA

Medicine and Art

La escultura como diagnóstico **61**

Sculpture as diagnosis

Rafael Álvarez Cordero

Editorial

Hablemos de ética

Let's talk about ethics

Desde Aristóteles hasta Fernando Savater, a lo largo de la historia siempre ha existido una preocupación por eso que llamamos ética. Desde Aristóteles, la palabra “ética” (del griego *ethika*, de *ethós*, comportamiento o costumbre), ha significado el conjunto de principios o pautas de la conducta humana, del accionar de los seres humanos y de los comportamientos deseables.

Hubo un tiempo en el que la Ética, como materia escolar, era parte del plan de estudios de todas las escuelas, pero debemos reconocer que tanto Ética como Civismo desaparecieron del plan y se estudian solamente en escuelas de educación superior o universidades.

Y en Medicina nuestros maestros enseñaban la Deontología Médica que se consideraba el conjunto de principios y reglas éticas que han de inspirar y guiar la conducta profesional del médico; la historia señala que Franz Jahr, filósofo y educador, publicó desde 1927 un artículo de la relación del individuo con el medio que lo rodea, incluidas plantas y animales, y usó el término *Bio-Ethik*, y hacia 1978, Warren Reich, publicó la primera *Enciclopedia de bioética*, con lo que la palabra Bioética entró de lleno en el vocabulario científico y médico.

Como se explica con todo detalle en el artículo de la Academia Nacional de Medicina que aparece en este número, el criterio fundamental que regula la llamada bioética es la protección y el respeto al ser humano, a sus derechos y a su bienestar integral, y desde 1979 se han señalado los cuatro principios de la bioética: 1) **principio de autonomía**, cuya máxima expresión es el consentimiento informado del paciente, porque ante una acción médica, el paciente tiene toda la libertad de decidir sobre su salud; 2) **principio de no maleficencia**, es decir, de no hacer daño, como señala el conocido aforismo “*primum non nocere*” (que en realidad nunca apareció ni en los escritos de Hipócrates ni en los de Galeno, aunque en el libro *Epidemias*, del *Corpus Hipocrático*, aparece la frase “para ayudar, o por lo menos no hacer daño”, lo que es de la mayor importancia, porque antes que nada, nuestra acción como médicos no debe dañar al paciente); 3) **principio de beneficencia**, asociado al anterior, porque nuestras acciones deberán tener un efecto benéfico para el paciente y, finalmente, 4) **principio de justicia**, que evita las condiciones de desigualdad, ofreciendo a todos y cada uno de nuestros pacientes la mejor atención posible, sin distingos de ningún tipo.

Pero debemos reflexionar un poco, porque pueden haber grandes diferencias entre lo que está escrito y lo que se vive en la práctica diaria, y de ahí la importancia del artículo de la Academia Nacional de Medicina, ya que en la atención primaria de la salud, los médicos y las enfermeras pueden tener presentes los principios de la ética, y estar perfectamente preparados para atender a los pacientes y ofrecerles la mejor explicación de sus dolencias para que entiendan su enfermedad, y hacerles los más adecuados análisis de laboratorio, estudios de gabinete, darles los mejores tratamientos, y que éstos estén al alcance de todos sus pacientes, con lo que su conducta será ética; pero la realidad cotidiana es otra completamente.

Desde hace tiempo se ha señalado tanto la falta de énfasis en la educación y la prevención primaria de las enfermedades como la atención oportuna de esos males, pero ni los adultos conocen bien su cuerpo y cómo puede enfermarse, ni en las escuelas se enseña cómo es y cómo funciona el cuerpo humano, por qué se enferma y qué tenemos que hacer para prevenir enfermedades.

Esas carencias en educación para la salud determinan que en la mayor parte de los casos de consulta en primer nivel de atención, el paciente “llegue tarde”, por así decirlo, y que su enfermedad esté avanzada.

Pero, además, las carencias que existen y que cada vez son más en el sector salud –en especial en las áreas alejadas de las ciudades– son los determinantes sociales que hacen que las acciones del personal de salud, médicos, enfermeras y demás, no puedan cumplir con las normas éticas de no maleficencia, beneficencia y, sobre todo, justicia.

Y entonces surge la pregunta de ¿cómo debe reaccionar el médico ante este entorno que impide que sus acciones sean éticas?, ¿deberá conformarse y hacer “lo que se pueda” sabiendo que el enfermo no tendrá atención oportuna o medicamentos adecuados o la cirugía necesaria?

Creo que las nuevas generaciones de médicos, como la tuya, estimado estudiante, podrán ser las que, con planteamientos razonados y racionales, hagan presión en todo el Sistema de Salud para que todos los ciudadanos tengan la educación en salud y la atención oportuna de todos los padecimientos, y que esto permita que sus acciones sean éticas, como lo señalaron nuestros maestros y los maestros de nuestros maestros.



Estimado lector: te comunico que, debido a que la vida me lleva a ausentarme de este país para cumplir una encomienda de la UNAM, dejaré el puesto de editor que tantos momentos gratos me ha brindado. Estoy satisfecho, agradezco el que me leas y que el cambio de nuestra Revista FACMED haya sido de tu agrado. Esta publicación queda en las mejores manos y estoy seguro de que seguirá contando con tu aceptación. ●

Por mi raza hablará el espíritu

Rafael Álvarez Cordero

EDITOR

Estructura y función de la alfa-fetoproteína

María Guadalupe Maldonado Mercado^a, Mohamed Ali Pereyra Morales^b, Edgar Arturo Zenteno Galindo^a

Resumen

La alfa-fetoproteína es una glicoproteína que ha sido considerada como un marcador oncofetal, cuya aplicación se ha demostrado en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades tumorales como el carcinoma hepatocelular, y también es de gran utilidad para identificar malformaciones fetales relacionadas con fallas del cierre del tubo neural y anencefalia. Diversos trabajos establecen una interesante relación entre la estructura y la función de esta proteína que permite regular la respuesta inmune de la madre y que podría participar en los eventos que evitan el rechazo del embrión. En esta revisión se identifican algunos aspectos moleculares de la alfa-fetoproteína que abren interesantes perspectivas para entender mejor su participación en el desarrollo de alteraciones tumorales.

Palabras clave: Alfa-fetoproteína, hepatoma celular, lectinas.

Structure and function of the alpha-fetoprotein Abstract

Alpha-fetoprotein is a glycoprotein that has been considered an oncofetal marker and demonstrated its application in tu-

mor diagnosis and prognosis of diseases such as hepatocellular carcinoma, is also useful to identify fetal malformations related to failure of neural tube closure and anencephaly. There are several works that make an interesting relationship between the structure and function of this protein that allows it to regulate the immune response of the mother and could participate in events that prevent rejection of the embryo. In this review some molecular aspects of alpha-fetoprotein that open interesting perspectives to better understand their participation in the development of tumor abnormalities are identified.

Key words: Alpha-fetoprotein, hepatocellular, lectins.

INTRODUCCIÓN

Los marcadores tumorales son indicadores bioquímicos que pueden ser cuantificados en sangre y orina. Algunos marcadores se encuentran normalmente en etapas embrionarias y fetales, sin embargo, cuando hay alteraciones tumorales su concentración se incrementa, y por ello son muy importantes en medicina. Recientemente ha aumentado el número de marcadores, y entre ellos encontramos el gliptican 3, que es una proteína oncofetal; los antígenos MAGE-A3, utilizados para el diagnóstico de melanoma, y los marcadores NY-ESO-1 y SSX-2,

^aDepartamento de Bioquímica, Laboratorio 9. Facultad de Medicina. UNAM. México, DF.

^bDepartamento de Bioquímica, Laboratorio 6. Facultad de Medicina. UNAM. México, DF.

Correo electrónico: guada@laguna.fmedic.unam.mx

Recibido: 22-junio-2014. Aceptado: 25-mayo-2015.

para carcinoma *in situ* testicular. Algunos marcadores también se sobreexpresan en pacientes con hepatoma celular, al igual que la telomerasa de la transcriptasa inversa (TERT)¹. En este escrito nos referiremos en especial a la alfa-fetoproteína (AFP), ya que se le considera el marcador “universal” para el hepatoma celular.

La AFP fue descubierta por Abelev en 1963². Esta glicoproteína se produce en el humano durante el desarrollo fetal en el hígado fetal y el saco vitelino. El hígado se convierte en la principal fuente de AFP, ya que el saco vitelino degenera en el segundo trimestre. La concentración de esta proteína en el suero del feto es muy alta (1-10 mg/ml), y durante el segundo trimestre del embarazo es en promedio de 30 mg/ml, además, la AFP tiene afinidad por el oxígeno y tiene un papel importante en el transporte de éste, remplazando la función de la hemoglobina fetal. Posteriormente es secretada a la circulación fetal y, finalmente, localizada en el líquido amniótico en concentraciones de entre 7 y 20 µg/ml, durante las semanas 14 y 16 del embarazo.

La síntesis de AFP declina gradualmente y desaparece de 6 a 12 meses después del nacimiento^{3,4}, cuando se inicia una mayor síntesis de albúmina sérica. Se ha sugerido que una función importante de la AFP durante la gestación podría estar relacionada con la supresión de la respuesta inmune de la madre durante el desarrollo del embrión⁵.

Se ha identificado que la variación en el contenido y en las características estructurales de esta proteína en el recién nacido puede ser de utilidad para la detección de anomalías y malformaciones fetales, incluyendo el síndrome de Down, el síndrome del tubo neural abierto, la espina bífida y los tumores del saco vitelino⁶. En el adulto, cuando el nivel sérico de la AFP es alto, es un marcador útil para detectar enfermedades neoplásicas, por ejemplo, el carcinoma hepatocelular y el teratoma testicular, entre otros tipos de cáncer⁷ (tabla 1).

Tabla 1. Patologías asociadas a la concentración de AFP^{a,12}

Durante el embarazo puede haber:		En adultos humanos ^b
Aumento de AFP	Disminución de AFP	
Síndrome de Turner	Pérdida fetal	Cáncer de hígado ^c
Espina bífida	Síndrome de Down	Cáncer testicular (gonadal)
Embarazo múltiple		Cáncer pancreático
Onfalocele		Cáncer de ovario
Tetralogía de Fallot		Cáncer de vías biliares
Atresia duodenal		Cáncer de estómago
		Cirrosis hepática
		Hepatitis no neoplásico

AFP: alfa-fetoproteína.

^a10-150 ng/ml de concentración de AFP en mujeres embarazadas entre las semanas 15 a 18.

^bAumento de AFP en sangre.

^cEn hígado > 500ng/ml¹³.

PROPIEDADES DE LA AFP

El gen de la AFP se localiza en el cromosoma 4 en la región 4q11-q22, es una proteína de 69 a 70 kDa, que consiste de una cadena polipeptídica de 590 residuos de aminoácidos y un contenido de carbohidratos de entre 3.0 a 5.0%. La vida media de esta proteína es de 5 a 7 días. La AFP es miembro de una familia multigénica, de gran homología con la albúmina, incluida la masa molecular similar que varía entre 65 a 70 kDa. Esta familia consiste de 4 miembros que son: la albúmina, la proteína de unión a la vitamina D, la proteína α -albúmina y la AFP; esta familia se caracteriza por presentar residuos de cisteína que se pliegan y unidos por puentes disulfuro, lo que da por resultado 3 dominios, como se muestra en la **figura 1**.

Dentro de esta familia, únicamente la AFP y la proteína de unión a la vitamina D están glicosiladas. Aunque la AFP y la albúmina humanas son similares en estructura general, además de contener carbohidratos hay ciertas partes de las moléculas que las diferencian, principalmente en su estructura secundaria, además de que la AFP es una glicoproteína que posee una bisagra que une a los dominios 2 y 3, y que confiere cierta plasticidad y facilita la interacción con otras moléculas. La unión con diversos ligandos depende del bajo grado de dispersión electrónica, ausente en la albúmina y que, a diferencia de esta última, la AFP no posee sulfidrilos libres. De acuerdo a sus características bioquímicas

y estructurales, en la **tabla 2** se resumen las principales homologías entre las proteínas de la familia albuminoide, de la que la AFP y la albúmina son los principales exponentes⁸⁻¹⁰.

ISOFORMAS DE LA AFP

Recientemente, se ha incrementado el interés por la química, la bioquímica y la biología de carbohidratos, que es el estudio de los glicanos unidos covalentemente a proteínas. El estudio del valor biológico de los glicanos había quedado muy por detrás del estudio de otras moléculas, probablemente debido a su complejidad estructural o a las limitantes para determinar fácilmente su estructura primaria y a que en su biosíntesis participan diversos factores genéticos asociados a la participación de glicosiltransferasas, glicosidasas, isomerasas, etc. Por lo que el desarrollo de nuevas tecnologías, para explorar las estructuras de estas cadenas de azúcar ha abierto una nueva frontera de la biología: la glicobiología, que desde 1980 hasta la fecha ha tenido un gran crecimiento en el campo de las ciencias biomédicas, con relevancia para la investigación básica, biomedicina y biotecnología. La glicosilación de proteínas es la forma más compleja de modificación de biomoléculas que existe; los caminos de la glicosilación ocurren en 3 compartimentos celulares: el citosol, el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi¹⁴.

Los azúcares no se encuentran en la plantilla del ácido desoxirribonucleico (ADN), pero sí son

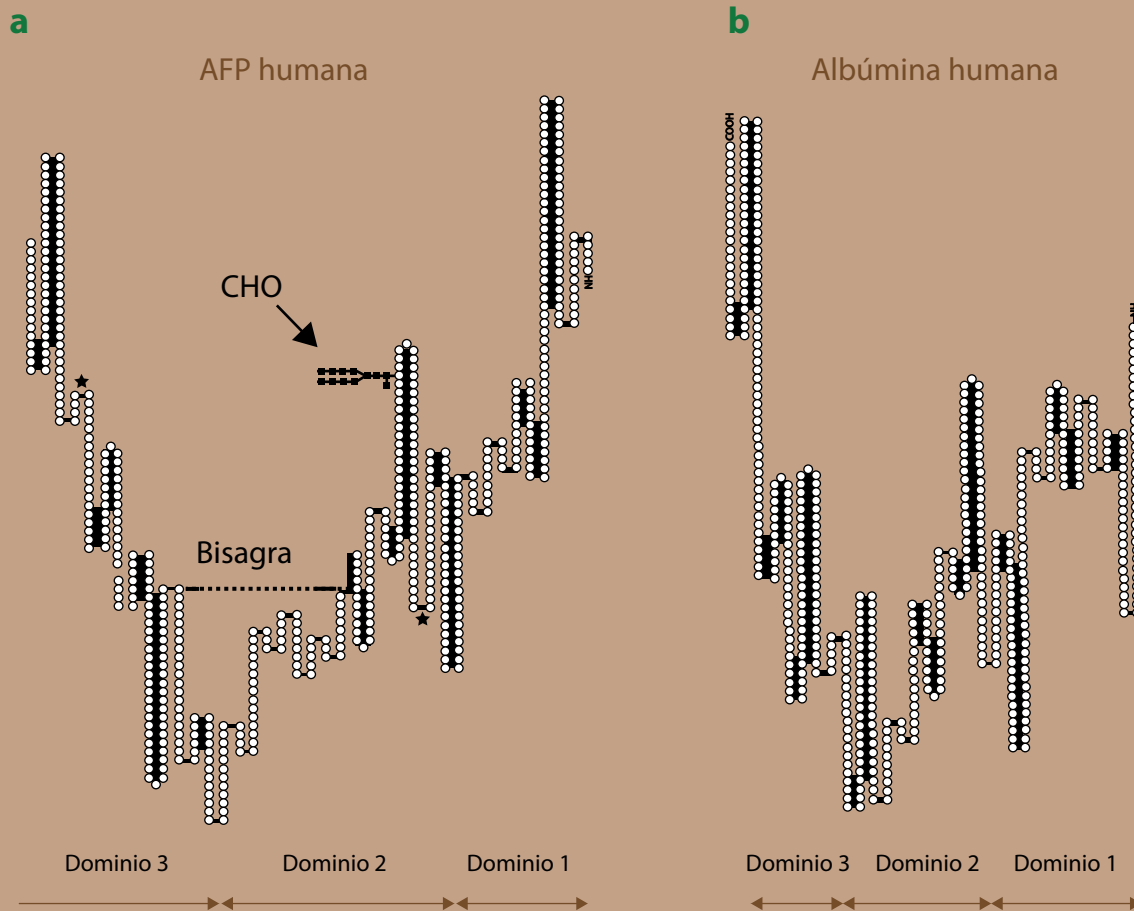


Figura 1. Configuración molecular de la AFP y la albúmina. En la AFP existen 15 puentes disulfuro (■), que generan una estructura plegable de 3 dominios de repetición y un sitio N-glicosilación (CHO). En comparación con la albúmina humana, hay 39% de conservación de la estructura primaria. En la AFP observamos la bisagra que une al dominio 2 con el dominio 3 (-----). La similitud sobresaliente es en el dominio 3 y el más bajo en el dominio 1. Los asteriscos (*) indican los giros beta de la AFP. La albúmina no contiene carbohidratos. Figura modificada de las referencias 8 y 11.

AFP: alfa-fetoproteína; CHO: células de ovario de hámster chino.

dependientes del procesamiento de las enzimas que participan en la glicosilación, como son las glicosidasas y las glicosiltransferasas, presentes en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi¹⁴. Este procesamiento se efectúa tanto en individuos sanos como cuando hay alguna patología, como el hepatoma, entre otras. Estas enzimas se encuentran en diferentes tejidos, en el caso de la AFP sus isoformas son

dependientes de su localización, por ejemplo, la AFP del saco vitelino difiere de la de origen hepático¹⁵. Esto sugiere que también hay diferencias cuantitativas y cualitativas en las enzimas de la glicosilación en cada microambiente tumoral que favorecen isoformas (conocidas como glicofomas). Asimismo, las enzimas involucradas en la síntesis y catabolismo de los carbohidratos que se unen a la proteína, como las

Tabla 2. Propiedades estructurales y bioquímicas de las proteínas de la familia albuminoide

Proteína	Peso Molecular Kd	Sitios de N-glicosilación	Contenido de carbohidratos (%)	Aminoácidos totales	Cromosoma
AFP	69-70	1	3.0-5.0	590	4
Albúmina	66	0	0.5	585	4
α -albúmina	82	4	21.0	608	4
Proteína de unión a la vitamina D	58	1	5.0	458	4

AFP: alfa-fetoproteína.

En humanos, los 4 genes albuminoides se localizan en tándem en el cromosoma 4, en la región 4q11-q22⁽⁸⁾.

glicosiltransferasas y las glicosidasas, probablemente se puedan usar también como biomarcadores para el cáncer.

Las glicoformas pueden clasificarse en subconjuntos restringidos de glicoproteínas. Desde los años sesenta se han usado a las lectinas de plantas como valiosas herramientas en la investigación biomédica, ya que son proteínas o glicoproteínas variables y universales de origen no inmune y debido a sus interacciones con el receptor-ligando a glicanos sobre superficies celulares, las lectinas están implicadas en varios procesos biológicos¹⁶.

El uso de las lectinas ha permitido dilucidar algunas características estructurales de la porción glicosídica de la AFP. Fue en los años ochenta que se demostró la existencia de las isoformas de la AFP¹⁴. De acuerdo a sus características de glicosilación y su reconocimiento por lectinas como la aglutinina de *Lens culinaris* (LCA), que reconoce α -manosa y es específica por reconocer estructuras N-glicosídicas en la asparagina 232 en el dominio 2 de la AFP (**figura 2**), se han identificado 3 variantes principales de AFP. Estas 3 glicoformas son denominadas AFP-1, AFP-2 y AFP-3. La AFP-1 no reacciona con LCA. La AFP-2 tiene una afinidad intermedia a LCA, y la AFP-3 es la fracción que se une a LCA. Existen evidencias que sugieren que la expresión de alguna de estas glicoformas está en estrecha relación con el tejido que las sintetiza, tal es el caso de AFP-1, que se presenta en hepatitis crónica, en cirrosis, y constituye una fracción grande en el total de AFP en las enfermedades no malignas del hígado. La AFP-2 deriva de los tumores de saco vitelino y puede detectarse en el suero materno durante el embarazo. La AFP-3 es un marcador

tumoral en hepatoma celular y es reconocida por LCA, teniendo un residuo adicional de α 1-6 fucosa que se une a N-acetilglucosamina por medio de la enzima fucosiltransferasa 8 (Fut8), que es necesaria para producir el núcleo fucosilado de las AFP. Estas modificaciones parecen ser características de células cancerosas^{14,16}. En estudios realizados en humanos, se encontró que la AFP-3 puede detectarse en el suero de aproximadamente el 35% de los pacientes con hepatoma celular en tumores < 2 cm¹⁷. Esto sugiere que la AFP-3 tienen un potencial muy rápido para detectar a distancia el crecimiento y metástasis de los hepatomas.

Además de la LCA, se han usado otras lectinas para demostrar las variantes de las AFP (**tabla 3**) como son *Concanavalina A*¹⁸ y *Pisum sativum*¹⁹, específicas para D-manosa. También se han hecho estudios con las lectinas *Ricinus communis*²⁰ y *Viscum album*²¹, con especificidad para D-galactosa, esta unión se efectúa en la penúltima galactosa de los glicanos de la AFP. Como se identifica en la **tabla 3**, la ausencia de estructuras glicosiladas de tipo mucina con galactosa y N-acetil-galactosamina, es confirmada por la ausencia de reconocimiento de la lectina de cacahuete (PNA). Estudios hechos por varios autores han demostrado que al trabajar con AFP proveniente de pacientes con diferentes tumores como hepatoma celular, líquido amniótico (columna bífida), cáncer de intestino, entre otros, encontraron que hay cambios en los carbohidratos de la AFP¹⁷, es decir la glicosilación se altera.

Existen diferentes estudios que apoyan que la AFP es una glicoproteína versátil, ya que participa en: la proliferación de células NIH/3T3, que son de la línea celular de fibroblastos de embrión de

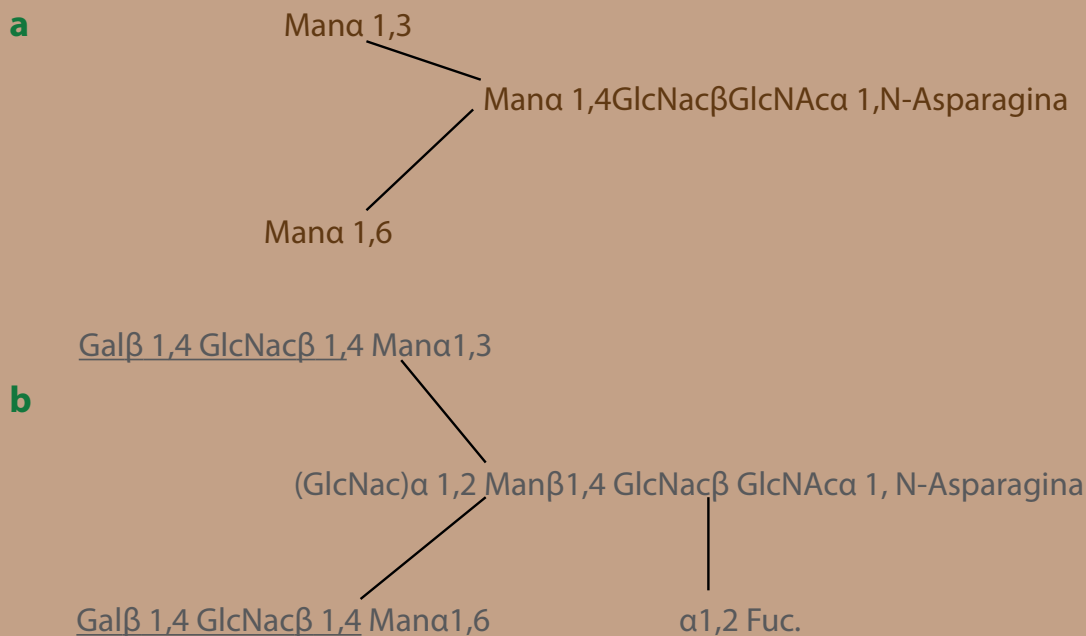


Figura 2. N-glicanos reconocidos por las lectinas de *Concanavalina A* (ConA) y *Lens culinaris* (LCA). **a)** Se remarca el núcleo trimanosídico reconocido por la lectina de ConA. **b)** Se muestra (subrayado) las sustituciones lactosámicas en el núcleo trimanosídico que interfieren con el reconocimiento de la lectina ConA y no afecta la interacción de la lectina de LCA con estas estructuras³⁰.

ratón, para comprobar esto, incubaron *in vitro* estas células marcadas con timidina tritiada en presencia de AFP por 24 horas y se identificó incremento de la incorporación de ese marcador radioactivo en las células NIH/3T3, sugiriendo que la AFP favorece la proliferación celular en forma dependiente de la dosis²². Otro grupo uso la línea celular Bel-7402 (hepatoma celular, productora de AFP) y determinaron el incremento de la proliferación celular²³. Se ha demostrado también que la AFP tiene capacidad de inducir apoptosis en las células Bel-7402, sin embargo en las células HLE que son de una línea celular de hepatoma, que no producen AFP no hay inducción de apoptosis, sugiriendo con esto que la AFP, también regula señales de muerte celular programada²⁴.

También se ha demostrado que la AFP es capaz de interactuar con los macrófagos e induce que haya disminución de su actividad fagocítica²⁵, de la misma forma regula la expresión de moléculas del

complejo principal de histocompatibilidad (Ia en el ratón)²⁶. Además, la AFP inhibe la actividad de las células asesinas naturales (NK)²⁷.

En 2005, mediante ensayos en co-cultivo de células Bel-7402 y Jurkat (línea celular de linfocitos T humanos), se demostró que la AFP puede promover el escape de células de hígado de la vigilancia inmunológica, ya que al bloquear la señal de la caspasa 3 en las células Bel-7402 se impide la fase de ejecución de la apoptosis y no se desencadena la interacción de Fas/Fas L que son moléculas inductoras de la apoptosis²⁸. Hay estudios que sostienen que las células dendríticas tratadas con AFP inducen bajos niveles de IL-12 y TNF-α, un patrón de citocinas que impiden la eficiente respuesta inmune antitumoral²⁹. Estos resultados sugieren que el carcinoma hepatocelular escapa del control inmunológico y además, muestran que la AFP no tiene funciones solamente en el útero y como marcador de alteraciones fetales y de cáncer.

Tabla 3. Las primeras 3 de las lectinas son las más usadas para demostrar las glicoformas de AFP y poseen en común especificidad para D-manosa

Lectina	Especificidad de la lectina	Reactividad o no con la AFP	Isoformas encontradas
<i>Concanavalina A</i>	α -manosa	Sí	2
<i>Lens culinaris</i>	α -manosa	Sí	2
<i>Pisum sativum</i>	α -manosa	Sí	3
<i>Ricinus communis</i>	α -galactosa	Sí	3
<i>Viscum album</i>	α -galactosa	Sí	4
<i>Peanut agglutinin</i> , (PNA)	α -galactosa-1-3 α GalNAc	No	0

AFP: alfa-fetoproteína.

HEPATOMA CELULAR (HCC)

Los antígenos oncofetales son moléculas presentes en tejidos embrionarios normales, que dejan de expresarse durante la maduración fetal. En la transformación maligna de diversos tumores, éste tipo de antígenos, como el carcinoembrionario o la AFP, se pueden expresar asociados a la membrana celular de los tumores o pueden ser secretados al torrente circulatorio y ser considerados como marcadores con valor diagnóstico^{7,31}.

El hepatoma celular es la tercera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial, además de uno de los problemas más importantes de salud, en la distribución geográfica se observa una mayor concentración en regiones específicas de Asia y África en donde hay una recurrencia de 150 casos por cada 100,000 habitantes. Hay estudios que muestran que la fracción AFP-3 es la glicoforma que se encuentra en pacientes con HCC y los niveles no dependen del tamaño o número de tumores, metástasis o recurrencia¹⁶. Debido al alto número de casos en los que se ha identificado a AFP en este carcinoma, éste marcador puede utilizarse de manera específica para el tratamiento temprano, además de los biomarcadores HSGGT (isoenzima glutaril transferasa) o el factor transformante del crecimiento (TGF- β 1), entre otros³².

El organismo responde a la presencia de células tumorales por mecanismos de inmunidad tanto innata como adquirida, considerando que también hay mecanismos de evasión tumoral. La AFP es un antígeno oncofetal con propiedades inmuno-reguladoras intrínsecas y, en el caso de HCC, este es un antígeno de tumor³³. Se ha sugerido que en

algunos tumores tales como hepatoma celular o adenocarcinomas, entre otros, la concentración de AFP se sobre expresa y puede activar e incrementar la expansión de células Treg inducibles (linfocitos T reguladores inducibles [LTr])³⁴.

Dentro de las células que conforman la respuesta inmune, encontramos a los linfocitos T reguladores CD4⁺ CD25⁺FOXP3⁺, que representan del 5 al 10%³⁵ de los linfocitos TCD4⁺ en humanos sanos, son una subpoblación especializada de linfocitos T que actúa suprimiendo la activación del sistema inmunitario, manteniendo así la homeostasis de este sistema y favoreciendo la tolerancia hacia auto antígenos. Resulta interesante resaltar el efecto favorecedor de la diseminación del cáncer, que estas células T CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ pueden ocasionar al suprimir la respuesta inmune³⁶. Recientemente, diferentes grupos de investigadores han aislado varios péptidos inmunodominantes (epitopos), derivados de AFP y analizado su efecto en cultivos celulares^{37,38}. Mizejewski³⁹ propone que en la célula tumoral hay un receptor para AFP del tipo mucina. Sin embargo, el mecanismo por el cual los LTR se incrementan en presencia de AFP en individuos con hepatoma celular no ha sido bien caracterizado y por lo tanto está sujeto de intensa investigación.

CONCLUSIÓN

Las evidencias presentadas sugieren que la participación de la AFP como marcador en la detección de cáncer hepático es amplia, como también en los procesos inmunológicos, esto nos hace pensar que existen receptores en los linfocitos T reguladores para alguna de las glicoformas de la AFP cuando



Foto: archivo

esta se sobreexpresa y estimula a la población de los LTr, durante la formación de un tumor. Se considera que el receptor para la AFP en el tumor no es “universal” y el sitio de N-glicosilación es un punto importante. Con el uso de las lectinas, que tienen afinidad por carbohidratos, se pueda aislar el receptor que debe estar en la membrana de los linfocitos LTr, para la AFP y tener una prueba de diagnóstico temprano ya que hay tantos casos de cáncer y como hemos visto anteriormente la AFP es una molécula que participa en varios procesos biológicos. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bertino G, Demma S, Ardiri A, Proiti M, Mangia A, Gruttadauria S, Toro A, Di Carlo I, Malaguarnera G, Bertino N, Malaguarnera M, and Malaguarnera M. The system in hepatocellular carcinoma and potential new immunotherapeutic strategies. *Bio Med Res Int. Review.* 2015.
2. Abelev GI, Perova SD, Khrankova NI, Postnikova ZA, Irlin IS. Production of embryonic alpha-globulin by the transplantable mouse hepatomas. *Transplantation.* 1963; 1:174-80.
3. Ruoslahti E, Seppälä M. a-Foetoprotein in normal human serum. *Nature.* 1972;235:161-2.
4. González BF, Foncubierta E, Bailén MdeL, Illanes S, Hervías VB, Bartha JL. Maternal and fetal serum transformed alpha-fetoprotein levels in normal pregnancy. *Obstet Gynaecol Res.* 2009;35:271-76.
5. Crandall BF. Alpha-fetoprotein: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1981;15:127-85.
6. Salas ChP, Aguilar RS, Cunningham LL, Castro VI. Utilidad de la alfa-fetoproteína en el diagnóstico prenatal de defectos del tubo neural y anomalías cromosómicas. *Rev Biomed.* 2003;14:5-10.
7. Deng FY, Zhi ZD, Min Y. Specific molecular markers in hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007;6:241-7.
8. Mizejewski GJ. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes and conformational variants. *Exp Biol Med (Maywood).* 2001;226:377-408.
9. Gillespie JR, Uversky VN. Structure and function of a-fetoprotein: a biophysical overview.

10. Biochimica et Biophysica Acta. 2000;14:41-56.
11. Terentiev AA, Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. Tumor Biol. 2013 34:2075-91.
12. Chou PY, Fasman GD. Prediction of beta turns. Biophys J. 1979;26:367-83.
13. Mizejewski GJ. Levels of alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states. Obstet Gynecol Surv. 2003;58:804-26.
14. Bennett PE, Mandell U, Clausen H, Gerken TA, Fritz TA, Tabak TA. Control of mucin-type O-glycosylation: A classification of the polypeptide GalNAc-transferase gene family. Glycobiology. 2012;22:736-56.
15. Meany DL, Chan DW. Aberrant glycosylation associated with enzymes as cancer biomarkers. Clin Proteomics. 2011;8:7.
16. Sharon N. Lectins: Carbohydrate-specific Reagents and Biological Recognition Molecules. J Biol Chem. 2007;282: 2753-64.
17. Durazo FA, Blatt LM, Corey WG, Lin JH, Han S, Saab S, Busuttill RW, Tong MJ. Des-gamma-carboxyprothrombin, alpha-fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23:1541-8.
18. Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. Clin Chim Acta. 2001;313:15-19.
19. Smith CJ, Kelleher PC. Alpha-fetoprotein separation of two molecular variants by affinity chromatography with concanavalin A-agarose. Biochim Biophys Acta. 1973;317:231-35.
20. Yin ZF, Tu ZX, Cui ZF, Wu MC. Alpha-fetoprotein reaction to *Pisum sativum* agglutinin in differentiation of benign liver diseases from hepatocellular carcinoma. Chin Med J. 1993;106:615-8.
21. Ishiguro T, Takahashi Y. Serum alpha-fetoprotein subfractions identified by *Ricinus communis* agglutinin in hepatic malignancies, yolk sac tumor, benign hepatic diseases, and fetal stage. Dis Markers. 1989;7:239-45.
22. Breborowicz J, Mackiewicz A, Breborowicz D. Microheterogeneity of alpha-fetoprotein in patient serum as demonstrated by lectin affino-electrophoresis. Scand J Immunol. 1981;14:15-20.
23. Li MS, Li PF, Yang FY, He SP, Du GG, Li G. The intracellular mechanism of alpha-fetoprotein promoting the proliferation of NIH 3T3 cells. Cell Res. 2002;12:151-6.
24. Li MS, Li PF, He SP, Du GG, Li G. The promoting molecular mechanism of alpha-fetoprotein on the growth of human hepatoma Bel7402 cell line. World J Gastroenterol. 2002;8:469-75.
25. Lin YS, Zhu MY, Zhou S, Xie XJ, Li MS. Effects of alpha-fetoprotein on the expression of TRAIL death receptor-2 and its role on resisting the cytotoxicity of TRAIL in hepatoma cells. Chinese Journal of Hepatology Issue. 2010;18: 745-50.
26. Kong M, Tian S, Shi H, Zhao J, Feng X, Zheng S, Duan Z, Chen Y. The effect of alpha-fetoprotein on the activation and phagocytosis of granulocytes and monocytes. Hepatogastroenterology. 2012;59:2385-8.
27. Lu CY, Changelian PS, Unanue ER. Alpha fetoprotein inhibits macrophage expression of Ia antigens. J Immunol. 1984;32:1722-7.
28. Belyaev NN, Bogdanov AY, Savvulidi PG, Krasnoshtanov VK, Tleulieva RT, Alipov GK, Sekine I, Bae JS, Lee JB, Min YK, Yang HM. The Influence of Alpha-fetoprotein on Natural Suppressor Cell Activity and Ehrlich Carcinoma Growth. Korean J Physiol Pharmacol. 2008;12:193-7.
29. Li M, Liu X, Zhou S, Li P, Li G. Effects of alpha fetoprotein on escape of Bel 7402 cells from attack of lymphocytes. BMC Cancer. 2005;5:96:1471-2407.
30. Um SH, Mulhall C, Alisa A, Ives AR, Karani J, Williams R, Bertolotti A, Behboudi S. Alpha-fetoprotein impairs APC function and induces their apoptosis. J Immunol. 2004; 1;173:1772-8.
31. Hernández CP, Pérez CE, Martínez ML, Ortiz B y Martínez G. Las lectinas vegetales como modelo de estudio de las interacciones proteína-carbohidrato. Reb. 2005;24:21-7.
32. Yao DF, Dong ZZ, Yao M. Specific molecular markers in hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2007;6(3):241-7.
33. Bissell DM, Roulot D, George J. Transforming growth factor beta and the liver. Hepatology. 2001;34:859-67.
34. Srivatanakul P, Sriplung H, Deerasamee S. Epidemiology of liver cancer: an overview. Asian Pac J Cancer Prev. 2004;5:118-25.
35. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, Yamazaki S, Sakihama T, Itoh M, Kuniyasu Y, Nomura T, Toda M, Takahashi T. Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. Immunol Rev. 2001;182:18-32.
36. Nomura T, Sakaguchi S. Naturally arising CD25+CD4+ regulatory T cells in tumor immunity. Curr Top Microbiol Immunol. 2005;293:287-302.
37. Zhao HQ, Li WM, Yao YM. Roles of T regs in development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014; 20(24):7971-8.
38. Alisa A, Boswell S, Pathan AA, Ayaru L, Williams R, Behboudi S. Human CD4(+) T cells recognize an epitope within alpha-fetoprotein sequence and develop into TGF-beta-producing CD4(+) T cells. J Immunol. 2008;180(7): 5109-17.
39. Flecken T, Schmidt N, Hild S, Gostick E, Drognitz O, Zeiser R, Schemmer P, Bruns H, Eiermann T, Price DA, Blum HE, Neumann HC, Thimme R. Immunodominance and functional alterations of tumor-associated antigen-specific CD8+ T-cell responses in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2014;59:1415-26.
40. Mizejewski GJ. Review of the putative cell-surface receptors for alpha-fetoprotein: identification of a candidate receptor protein family. Tumor Biol. 2011;32:241-58.

Los escenarios de riesgo biológico y la protección del personal médico participante en el brote por el virus del Ébola 2014

Rubén Morelos Ramírez^{a,c}, Maritoña Ramírez Pérez^{a,c}, Guadalupe Sánchez Dorantes^{a,c}, Carolina Chavarín Rivera^d, Enrique Meléndez Herrada^{a,b}



Resumen

El virus del Ébola es el agente causal de una de las enfermedades infecciosas más temidas por el humano: la fiebre hemorrágica del Ébola o enfermedad por el virus del Ébola (EVE). Este filovirus puede llegar a causar hasta un 90% de mortalidad. Tiene su origen en África con brotes epidémicos registrados desde 1976. El más reciente se presentó durante el primer trimestre de 2014 en 3 países de África Occidental, Liberia, Sierra Leona y Nigeria. Es considerado el brote más grave y el que se ha mantenido por más tiempo.

En 2014, la Organización Mundial de la Salud consideró el brote como una emergencia de salud pública de importancia internacional. Un aspecto preocupante ha sido la mortalidad generada en el personal médico de los países afectados y personal infectado de las brigadas internacionales que participaron en esta contención. Una de las causas que originaron esta mortalidad fue probablemente el uso inadecuado del Equipo de Protección Personal (EPP).

En este artículo se muestran al lector los componentes del EPP con algunos detalles técnicos para su uso como fue requerido al personal médico calificado participante en la contención de la EVE en África. En México es muy baja la probabilidad de la aparición del virus del Ébola. Actualmente se presenta mayor riesgo en el país ante brotes como el virus de chikungunya. El objetivo de esta publicación es presentar el uso apropiado del EPP para el personal médico en alto riesgo de contagio al participar en la contención de brotes causados por agentes infecciosos.

Palabras clave: Equipo de protección personal, brote de Ébola, riesgo biológico, enfermedades infecciosas, bioseguridad.

Biological risk and protection of the medical staff participant in the outbreak of the Ebola virus 2014

Abstract

The Ebola virus is the causative agent of the most feared human infectious disease, the Ebola virus disease (EVD) or Ebola hemorrhagic fever. This filovirus may reach up to 90% in



Foto: OMS

mortality. The virus was originated in Africa and the outbreaks have been recorded since 1976. The most recent occurred in 2014 in three countries of Western Africa, Liberia, Sierra Leone and Nigeria. Was the outbreak with a highest mortality and long time.

The World Health Organization in 2014 mentioned this outbreak as public health emergency of international concern. One point of interest was mortality in medical staff of African countries and the infection in members of international brigades who participated in this containment. The reason that caused this mortality was probably the inappropriate use of Personal Protective Equipment (PPE). In Mexico the risk of an EVD outbreak is very low however a high risk exists in the spread of virus chikungunya.

The purpose of this article is showing the components of this equipment with some technical details to the reader. This is an example of the use of personal protective equipment by qualified personnel in outbreaks and necessary in the containment of other outbreaks due to infectious agents.

Key words: Personal protective equipment, Ebola outbreak, biological risk, infectious diseases, biosecurity.

INTRODUCCIÓN

El virus del Ébola (**figura 1**) es un miembro de la familia *Filoviridae* (filovirus), misma a la que pertenece el virus de la fiebre hemorrágica de Marburg. Ambos virus son causantes de enfermedades infecciosas que dan lugar a brotes epidémicos con una elevada mortalidad que puede llegar hasta un 90%. En el ser humano este virus causa la enfermedad por el virus del Ébola (EVE), también conocida como fiebre hemorrágica del Ébola.

^aFacultad de Medicina. UNAM. México, DF.

^bDepartamento de Microbiología y Parasitología. UNAM. México, DF.

^cDepartamento de Salud Pública. UNAM. México, DF.

^dAsociación Mexicana de Bioseguridad AC (AMEXBIO). México, DF. Correo electrónico: morelosr@yahoo.com.mx.

Recibido: 20-abr-2015. Aprobado 05-mayo-2015.

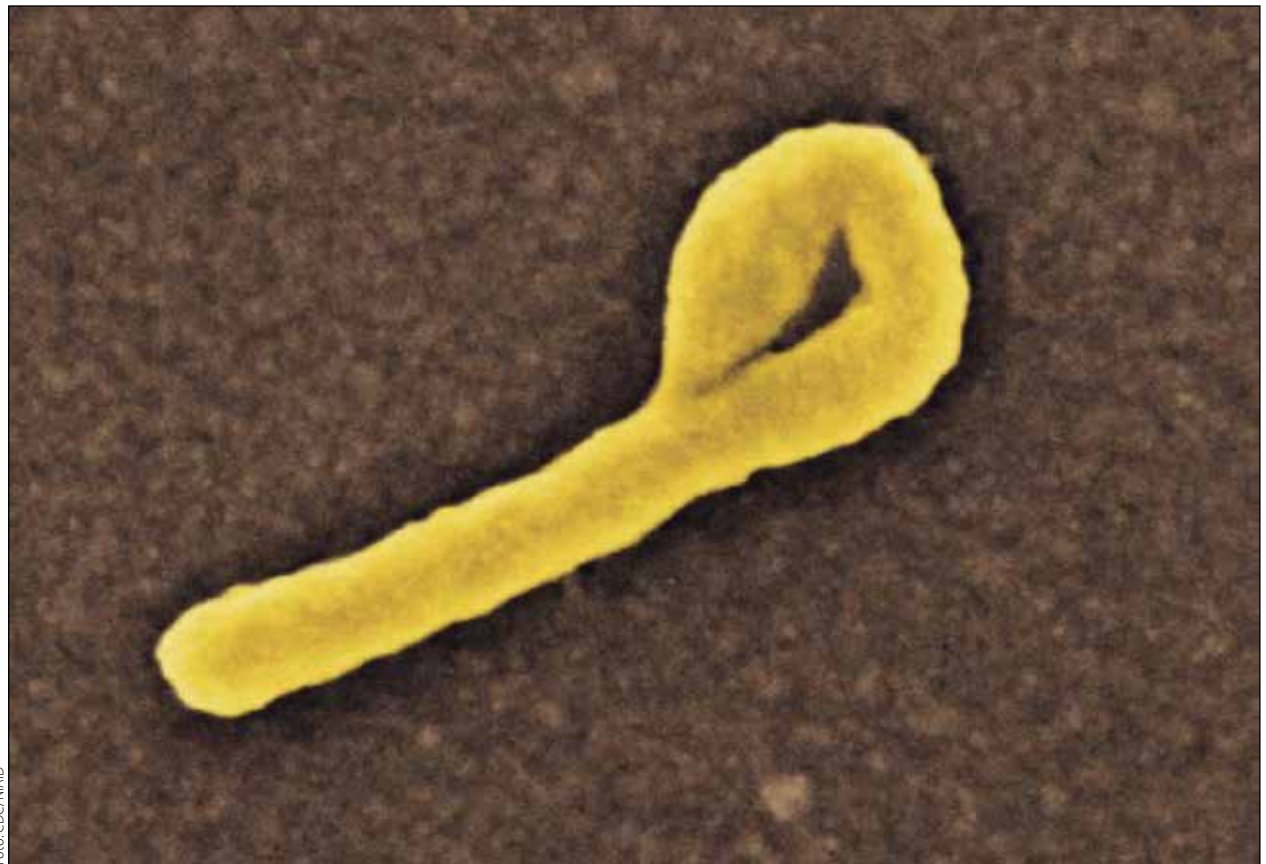


Foto: CDC/NIAID

Figura 1. Fotografía por microscopía electrónica de barrido (SEM). Representa una sola partícula filamentososa del virus del Ébola brotando de la superficie de una célula vero en cultivo.

Por su origen, este virus es zoonótico, y el ser humano es parte de la cadena de transmisión. En estudios de campo realizados, el virus ha causado efectos devastadores en animales salvajes de la fauna africana, como es el caso de gorilas, chimpancés, murciélagos frugívoros, monos, antílopes y en puercoespines; su reservorio natural conocido hasta ahora es el murciélago frugívoro de la familia *Pteropodidae*¹.

En 1976 el virus del Ébola se identificó por primera vez de muestras biológicas de enfermos de poblaciones rurales de Zaire, hoy la República Democrática del Congo. La enfermedad es considerada de importancia internacional por el gran peligro que puede tener para la salud humana y por alcanzar una alta mortalidad. El brote más reciente fue declarado el 21 de marzo de 2014, y posiblemente su

inicio fue en la ciudad de Guinea Conakry, desde donde se extendió a las ciudades y poblaciones de Liberia, Sierra Leona y Nigeria, principalmente por el tránsito constante de personas que ocurre entre esos países. La primera en dar la alerta sobre la seriedad del problema fue la organización humanitaria Médicos Sin Fronteras (MSF), y la caracterización del virus en el laboratorio fue realizada en el Instituto Pasteur en Lyon Francia.

En agosto del 2014, la doctora Margaret Chan, directora general de la Organización Mundial de la Salud (OMS), solicita a la comunidad internacional la colaboración de personal médico o de la salud (médicos, enfermeras, laboratoristas, etc.) para que apoyen al sistema de salud debilitado de los países africanos afectados, realizando actividades de atención de los enfermos y organizando los cercos

sanitarios para evitar la propagación del brote a otras regiones².

La respuesta llegó principalmente de naciones con experiencia en el manejo y control de brotes epidémicos, que cuentan con la infraestructura para la movilización masiva de personal médico y la práctica necesaria en la protección personal. En este sentido los países que atendieron a esta llamada fueron: Estados Unidos de América, Alemania, Canadá, China, Cuba, Francia, Gran Bretaña y Rusia, algunos de los cuales forman parte de la Red Mundial de Alerta y Respuesta ante Brotes Epidémicos, conocido por sus siglas en inglés como GOARN (Global Outbreak Alert and Response Network), liderada por la OMS³. También se contó con el apoyo de organizaciones humanitarias como MSF y el Samaritan's Purse.

La llegada del virus del Ébola a los países Africanos afectó los sistemas de salud pública, debilitando su economía, la productividad y la vida social. Es importante mencionar que el personal médico que participa en acciones de control del brote realizando actividades como el cuidado de los enfermos graves, la detección de casos nuevos y el trabajo de laboratorio, enfrenta un alto riesgo de contagio y requiere de la disponibilidad y uso apropiado del Equipo de Protección Personal (EPP), ya que representa una primera barrera de protección personal.

EVE 2014 Y LAS CONSECUENCIAS EN EL PERSONAL MÉDICO

El brote por EVE del 2014 ha sido el más intenso que ha ocurrido hasta ahora. Las cifras epidemiológicas de la OMS de principios de 2015 muestran un mayor número de fallecimientos en relación a brotes anteriores, por ejemplo, para marzo de 2015 se alcanzó una cifra de muertes de 10,311 y de 24,872 casos en los países afectados⁴, lo que lleva a pensar que su difícil control ha tenido relación con algo más que la patogenia viral, quizá porque tuvo impacto en zonas urbanas con alta densidad de población, además de tratarse de países con una pobre infraestructura hospitalaria, situación que no se presentó en brotes anteriores, ya que el problema se daba principalmente en zonas rurales. Además, contri-

Tabla 1. Casos de contagio y muertes del personal médico durante el brote del virus del Ébola de 2014⁶

País	Casos	Muertes
Sierra Leona	302	221
Liberia	372	180
Guinea	178	91
Nigeria	11	5
República Democrática del Congo	8	8
Reino Unido	1	0
España	1	0
Estados Unidos de América	3	0

buyen a la transmisión del virus las tradiciones y otras prácticas culturales que son muy arraigadas en la sociedad africana, por ejemplo, la práctica cultural de los familiares al preparar ellos mismos el cadáver para el funeral⁵.

Las cifras de casos de contagio y muertes en el personal de salud o personal médico presentadas por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos ocurridas desde el inicio del brote hasta el mes de Marzo de 2015 son presentadas en la **tabla 1**.

Las explicaciones que han surgido respecto a estos fallecimientos y a los casos que se presentaron durante el desarrollo del brote han sido variadas. La presencia de una mutación genética del virus o una nueva vía de transmisión son algunas de ellas, aunque al parecer las más aceptadas son: fatiga por exceso de trabajo del personal médico, el no apearse al protocolo de entrenamiento en el uso del EPP o deficiencias de calidad e insuficiencia del EPP para el personal médico participante⁷.

LA PROTECCIÓN PERSONAL CONTRA EL VIRUS DE ÉBOLA

En todo el mundo, el personal médico desempeña en su rutina diaria la delicada labor de atender a pacientes con alguna enfermedad infecciosa o manipular muestras biológicas potencialmente infecciosas. Para asegurar la integridad de su salud es de vital importancia apearse a las precauciones



Foto: CDC/Deborah Cartagena

Figura 2. La imagen muestra 2 modelos de respiradores o filtros N95, ambos con capacidad de retención de virus y otros agentes infecciosos. En el lado derecho un respirador N100 en color blanco que muestra una área amarilla, la válvula de exhalación *cool flow*, útil para una mejor respiración en relación a los presentados en lado izquierdo. Todos estos contarán con certificación en su eficiencia por una agencia de certificación (por ejemplo, el National Institute for Occupational Safety and Health [NIOSH]).

estándares y utilizar el EPP adecuado⁸. El uso del EPP (en ocasiones nombrado *hazmat*) en el control del brote por la EVE proporciona un adecuado ejemplo de un escenario para el uso de una barrera de protección y así minimizar el riesgo de infección. En este ejemplo el riesgo radica en el contacto directo de las personas con los fluidos corporales sudor, sangre y vómito del enfermo grave, los cuales contienen una alta carga viral. Para este brote de la EVE, la protección se hace necesaria en mucosas de vías respiratorias, boca, ojos y en todo el cuerpo, para evitar el ingreso accidental del virus a través de pequeñas cortadas o abrasiones presentes en la piel,

convirtiéndose en una vía de entrada rápida para el virus. Se ha reportado que, durante el brote de 2014, la mortalidad fue del 60%. Ante el brote de la EVE el personal médico necesariamente deberá estar capacitado para usar el EPP considerando las siguientes recomendaciones:

- Usar el EPP adecuado y en forma correcta.
- Saber cuándo es necesario usarlo.
- Conocer los diferentes elementos que lo componen.
- Conocer las limitaciones del equipo en el trabajo continuo.

- Desarrollar habilidades para colocarse, ajustarse y quitarse el equipo.
- Mantener el EPP en buen estado.
- Aplicar prácticas de descontaminación del equipo.

Cabe añadir que todos los elementos del EPP deberán estar manufacturados bajo estrictos estándares de calidad certificada con reconocimiento internacional.

ELEMENTOS DEL EPP

En la actualidad existe una variedad de productos destinados a la seguridad ocupacional ante la exposición a los agentes biológicos; de esta forma, la protección del cuerpo humano y, en particular, la de las vías respiratorias, adquiere mucha importancia, por lo que es fundamental el saber ponerse y quitarse el equipo (términos en inglés: *donning and doffing*); en la práctica esto se realizará en sitios aislados del área de los enfermos y bajo los lineamientos de un protocolo establecido.

A continuación se describe el EPP utilizado por el personal médico del CDC de los Estados Unidos^{9,10} durante el brote por el virus del Ébola 2014. Cabe añadir que uno de los problemas de contagio en el personal médico involucrado durante el brote fue el trabajo durante jornadas de 6 horas, que eran difíciles de concretar ya que, debido a las condiciones ambientales del trópico, el material sintético del EPP le causaba al personal médico la sensación de falta de aire y transpiración excesiva. Ante esta situación, decidieron reducir la jornada 2 horas para disminuir los riesgos de transmisión.

Protección corporal total

- Traje Tychem QC 127T (Dupont)
- Traje Tychem QC 122T (Dupont)
- Traje Tyvek Classic Xpert (Dupont)

Elementos de protección extra

- Mandil Tychem QC 273B (Dupont)
- Mandil Tychem SL 274B (Dupont)

Equipo de protección respiratoria (EPR)

Un respirador es un elemento del equipo que protege el sistema respiratorio de partículas o microorga-



Foto: CDC/James Gathany

Figura 3. Se muestra un respirador PAPR aplicado en este ejemplo en los trabajos de investigación con el virus de la influenza.

nismos que se encuentran en el aire. La protección respiratoria se alcanza cuando contamos con aire respirable libre de partículas o microorganismos. Una de las funciones importantes de un respirador es evitar que las sustancias se alojen en el tejido pulmonar. Todos los respiradores cuentan con características específicas que deberán ser consideradas por el usuario de acuerdo a las recomendaciones del fabricante, por ejemplo, 3M¹¹. Antes de utilizar un respirador, se debe considerar que el uso incorrecto puede ser causa de enfermedad o muerte. El respirador se debe ajustar adecuadamente al rostro del usuario.

En la actualidad existe una variedad de productos destinados a la seguridad ocupacional ante la exposición a los agentes biológicos. Es muy importante la protección del cuerpo humano y, en particular, la de las vías respiratorias, por lo que es fundamental saber ponerse y quitarse el equipo.

El respirador protege el sistema respiratorio de partículas o microorganismos que se encuentran en el aire. La protección respiratoria se alcanza cuando contamos con aire respirable libre de partículas o microorganismos, y el respirador evita que las sustancias se alojen en el tejido pulmonar, y hay que considerar que su uso incorrecto puede ser causa de enfermedad o muerte.

Los respiradores deberán cubrir perfectamente nariz, boca y barbilla; contar con bandas elásticas para un buen sellado sobre la cara, y un ajuste mayor con el clip nasal. Antes de su utilización deberá realizarse una prueba de ajuste.

Respiradores desechables

Los respiradores desechables o libres de mantenimiento son de uso común. También son llamados filtros, y constituyen el modo de protección más común en actividades de microbiología, biotecnología y nanotecnología. Deberán cubrir perfectamente nariz, boca y barbilla, además de ser confortables; deben tener bandas elásticas para un buen ajuste con un buen sellado sobre la cara, y un ajuste mejor con el clip nasal. Antes de su utilización deberán realizarse pruebas de ajuste (**figura 2**).

Respiradores reutilizables

- **Que cubren medio rostro.** Se utilizan en conjunto con cartuchos o filtros reemplazables, este tipo de respirador es adecuado para el trabajo

en áreas contaminadas. El modelo P100 es recomendable, ya que retiene partículas menores a 0.3 micrómetros con una eficiencia de 99.99%. Antes de su uso se deben hacer las pruebas de ajuste para la detección de fugas de aire y revisar la tensión de las correas. Los ojos se protegen con *goggles*.

- **Que cubren el rostro completo.** A diferencia del anterior, también se cubren los ojos, ya que presenta un visor para la protección del rostro completo. Requiere de uso y recambio de filtros o cartuchos, y su mantenimiento es igual al anterior.
- **Respiradores tipo PAPR.** El respirador motorizado o *powered air purifying respirator (PAPR)* (**figura 3**). Es recomendado para personas que no pueden utilizar respiradores N95 desechables, o que requieren de varias horas de trabajo bajo riesgo biológico. Este tipo de respirador es el que recomienda el CDC, para personal médico dedicado al control del brote de virus del Ébola. El respirador PAPR es un sistema compuesto de un motor que funciona con baterías y lleva aire del ambiente a un filtro recogedor de partículas de alta eficiencia (*high efficiency particles arresting* [HEPA]) para su depuración (gracias a su filtro tiene una eficiencia del 99.995%) y pasa a través de un tubo de respiración, hasta una capucha o casco con visor de protección de rostro completo. Lo que asegura un elevado nivel de protección contra cualquier organismo patógeno que se transmita por el aire⁹⁻¹².

Protección de las manos

Es muy recomendable el uso de un guante interior de nitrilo y uno exterior de látex, las áreas de las muñecas deberán estar sujetas al traje con una cinta adhesiva protectora.

Otras opciones son el guante exterior de nitrilo para cubrir una porción del antebrazo como garantía de mayor protección, un ejemplo es el Ansell Sol-Vex 11 Mil; también existe un modelo con mayor grosor de guante, el Ansell 37-155 15. Otra recomendación es el guante Microflex Nitron One 123, con mayor grosor de material en palmas y dedos. Estos guantes son de uso industrial, principalmente



Figura 4. Se presenta al personal médico de Nigeria después del entrenamiento en el uso correcto del EPP.

en productos químicos, y son recomendados para protección contra el virus de Ébola¹³.

Protección de los ojos

Las antiparras o *goggles* son un tipo de gafas protectoras empleadas en el brote por el virus de Ébola 2014. Son de gran importancia en la protección de las membranas mucosas de los ojos, un sitio muy sensible a la entrada del virus. El modelo Pyramex G704T se fija apropiadamente en la cara y el visor de policarbonato está cubierto con una película antiempañante que ayuda a mantener claro el campo de visión, aunque otros modelos son buenos sustitutos¹⁴.

En la **figura 4a** se muestra la clásica presentación del traje Tyvek en blanco con el uso de mandil de plástico, que es recomendable para evitar contaminación por el vómito o sangre; la protección de los ojos con *goggles*, y de las vías respiratorias

con el respirador N95 para la retención de virus y, finalmente, se observa el empleo del doble guante. En la **figura 4b** se muestra una variación en el EPP: se trata de un traje Tychem en amarillo totalmente repelente al agua y a los fluidos biológicos, además se porta un mandil largo como protección extra, los guantes llegan al antebrazo, una prenda independiente tipo capucha de material repelente en blanco para protección de la cabeza, la protección de ojos con el uso de *goggles* con película antiempañante y el respirador N95 tipo pico de pato; los pies son protegidos con botas de goma (en negro) elaboradas con un material grueso repelente al agua para caminar en pisos que presenten fluidos contaminados por pacientes afectados gravemente por la EVE.

Por otra parte, existen situaciones en las que se requiere que los médicos y sus auxiliares usen el EPP, por ejemplo, en la descontaminación de áreas hospitalarias y viviendas donde habitaron personas



Foto: CDC/Sally Ezra

Figura 5. La fotografía muestra la descontaminación por rociado de solución acuosa de hipoclorito de sodio a un miembro del grupo del CDC en Liberia. Este proceso es requerido, por ejemplo, al salir del área de atención a pacientes graves.

enfermas, y en la descontaminación de los cadáveres. Una vez concluidas las actividades, el EPP es descontaminado rociando una solución acuosa desinfectante a base de hipoclorito de sodio (**figura 5**). Por otra parte, en estas actividades es importante el lavado frecuente de los guantes con el desinfectante y realizar el frotamiento mutuo por unos segundos.

VIRUS DE ÉBOLA EN EL LABORATORIO DE BIOSEGURIDAD NIVEL 4

En la publicación *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (bioseguridad en laboratorios de microbiología y biomedicina) se hace una clasificación de los agentes infecciosos en grupos de riesgo, que sirve de base para definir los 4 niveles de bioseguridad de los laboratorios¹⁵. Especial atención merece el nivel 4 de bioseguridad (BSL-

4). Su diseño debe asegurar la máxima contención del agente infeccioso, como en el caso del virus del Ébola, el virus de Lassa, el virus de la fiebre Marburg, el virus de Hendra, etc., y así evitar la fuga al medio ambiente. Los BSL-4 resguardan los virus más peligrosos para la especie humana. Ahí trabajan los nuevos cazadores de microbios y realizan actividades muy variadas (**figura 6**), por lo que es un requisito indispensable vestir el EPP con algunas características muy peculiares y sofisticadas: el EPP encapsula totalmente el cuerpo humano en un ambiente de material polimérico en el que se introduce aire hacia el interior del traje para mantener una presión positiva, y permitir una respiración correcta; al término de las labores y antes de salir del laboratorio, se realiza un proceso obligatorio de descontaminación del traje de bioseguridad (llama-



Foto: CDC/Dr. Scott Smith

Figura 6. Actividades de investigación en el BSL-4 del Instituto de Investigación Médica de la Armada de los Estados Unidos. Instituto de Enfermedades Infecciosas (USAMRIID) para un tratamiento experimental en primates no humanos contra el virus de Ébola.

do también el traje espacial) en el que se recibe la solución desinfectante en una cámara especial, de acuerdo al protocolo de bioseguridad¹⁵ (figura 7).

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

El trabajo del personal médico no es llevado a cabo únicamente en los consultorios o en el quirófano. Como se ha descrito aquí, existen situaciones en donde el trabajo médico es requerido en ambientes difíciles como los que se presentaron en el brote del la EVE en 2014, y para esto se requiere asistir a cursos de preparación y entrenamiento en bioseguridad. En el reciente brote, el EPP fue fundamental para el personal médico durante la atención a los enfermos.

Por otra parte, el apoyo epidemiológico, el trabajo de laboratorio, el apoyo financiero y material

que han recibido los países afectados, han logrado contener el brote en este año 2015. El brote aquí mencionado ha sido una experiencia con gran impacto en aspectos epidemiológicos, sociológicos, de economía, virología, etc., y en el mundo entero fue un gran desafío del personal médico (en especial para la organización Médicos Sin Fronteras) en su lucha contra el virus de Ébola, uno de los más letales para el humano, considerado por algunos como una máquina perfecta de la muerte, quizá por su manera tan despiadada de destruir al enfermo. Sin embargo, no olvidemos la posibilidad de presenciar escenarios similares en algún momento con la aparición de un agente infeccioso emergente o reemergente en cualquier otra parte del mundo.

Otro escenario sería la respuesta de las brigadas médicas ante un ataque bioterrorista hacia la pobla-

ción civil o una situación de guerra biológica, contextos donde, nuevamente, el personal médico y el EPP necesariamente tendrían que interactuar. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stallard B. Hunting Down Ebola's Origins: Too Little Too Late? Nature world news. Disponible en: <http://www.natureworldnews.com/articles/8642/20140820/hunting-down-ebolas-origins-little-late.htm>.
2. WHO. WHO Virtual Press Conference following the Meeting of the International Health Regulations Emergency Committee Regarding the 2014 Ebola Outbreak in West Africa. 8 August 2014. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/multimedia/2014/who-ebola-outbreak-08aug2014.pdf>.
3. WHO. Red Mundial de Alerta y Respuesta ante Brotes Epidémicos (GOARN). Disponible en: <http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/es/>.
4. WHO. Ebola Situation Report - 25 March 2015. Incorporating the WHO Activity Report. Disponible en: <http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-25-march-2015>.
5. Nielsen C, Kidd S, Sillah A, Davis E, Mermin J, Kilmarx P. Improving Burial Practices and Cemetery Management During an Ebola Virus Disease Epidemic - Sierra Leone, 2014. CDC. 2015;64(01):20-7. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6401a6.htm>.
6. Statista. Ebola cases and deaths among health care workers due to the outbreaks in West African countries as of June 10, 2015. Statista. Disponible en: <http://www.statista.com/statistics/325347/west-africa-ebola-cases-and-deaths-among-health-care-workers/>.
7. Cohen J. When Ebola protection fails. Science AAAS. 2014;346(6205):17-8. DOI: -10.1126/science. 346.6205.17.
8. Morelos Ramírez R, Ramírez Pérez M, Sánchez Dorantes G, Chavarín Rivera C, Meléndez Herrada E. El trabajador de la salud y el riesgo de enfermedades infecciosas adquiridas. Las precauciones estándar y de bioseguridad. Rev Fac Med. 2014;57(4):34-42.
9. CDC. Ebola: Personal Protective Equipment (PPE) Donning and Doffing Procedures Guidance for Donning and Doffing Personal Protective Equipment (PPE) During Management of Patients with Ebola Virus Disease in U.S. Hospitals. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/ppe-training/>.
10. Dupont. Protective Clothing for Ebola Virus Disease (EVD). Technical Bulletin for North America. Disponible en: http://www.dupont.com/content/dam/assets/products-and-services/personal-protective-equipment/assets/DuPont_Ebola_Tech_Bulletin_NA_111014.pdf.
11. 3M Seguridad Personal. Disponible en: http://solutions.3m.com.mx/wps/portal/3M/es_MX/PPE_SafetySolutions_LA/Safety/newhome.
12. American National Standards Institute. ANSI Z88.2-1992, for respiratory protection. Disponible en: <https://law.resource.org/pub/us/cfr/ibr/002/ansi.z88.2.1992.pdf>
13. Microflex. Disponible en: <http://www.microflex.com/Products/NO-123.aspx> o en www.northernsafety.com/Product/37145/Ansell-Sol-Vex-Nitrile-Gloves-Unlined-11-Mil-13-Length.
14. PYRAMEX. Disponible en: <http://pyramexsafety.com/products/eyewear/g704th>.
15. CDC. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories (bmbi) 5th edition. Disponible en: <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/bmbi5/>.



Foto: CDC/USAMRIID

Figura 7. Proceso de descontaminación con solución al 5% de Microchem (producto comercial) en el laboratorio BSL-4 del CDC en los Estados Unidos.

Túnel aórtico a ventrículo izquierdo

Reporte de caso y manejo anestésico

Alberto Hernández Salazar^a, Danira Campos González^b, Juan José Dosta Herrera^c



Foto: cortesía de los autores

Resumen

El hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Centro Médico Nacional (CMN) La Raza, "Dr. Gaudencio González Garza" es referente en la atención médica de nuestro país. En él se atiende preferentemente a población pediátrica y, de ésta, a un gran porcentaje con patología cardíaca congénita.

La incidencia de afecciones en este hospital concuerda con lo reportado en la literatura, siendo las más frecuentes: comunicación interventricular (CIV), comunicación interauricular (CIA), persistencia de conducto arterioso (PCA), coartación aórtica (CoAo), tetralogía de Fallot, conexión anómala de venas pulmonares (CAVP), y transposición de las grandes arterias (TGA), entre otras. El túnel aórtoventricular es una cardiopatía congénita poco frecuente, ya que ocupa < 0.1% de todas

las malformaciones congénitas; el 90% de los casos comunica al ventrículo izquierdo. Hasta el 2007 se han reportado cerca de 130 casos en la literatura, con predominio sobre el sexo masculino en relación 2:1. Algunos pacientes presentan soplo en el corazón y cardiomegalia, pero la mayoría sufren de insuficiencia cardíaca en el primer año de vida. El estudio de elección para el diagnóstico es la ecocardiografía. Por lo general se tratan quirúrgicamente, pero en casos seleccionados se puede cerrar mediante cateterismo percutáneo.

En nuestro hospital, este caso es el segundo en quince años, ambos en varones y tratados en forma quirúrgica. Inicialmente, el diagnóstico se sospechó por ecocardiografía y se realizó en forma definitiva mediante angiotomografía. La información respecto al manejo anestésico para esta cardiopatía congénita es escasa, Carol L. Lake y cols., describen en forma breve los objetivos anestésicos, mejorando la fracción de eyección y la poscarga, así como la disminución de las resistencias vasculares sistémicas; el mejorar el mayor flujo hacia delante; la terapia crónica con vasodilatadores, diuréticos o digital; el uso de halogenados, y las medidas previas a la canulación cardíaca y la salida del *by-pass*. Debido a la escasa información sobre el manejo anestésico aunada a la poca frecuencia de esta malformación, nos dimos a la tarea de realizar el reporte de este caso para dar herramientas en el tratamiento desde el punto de vista anestésico.

Palabras clave: Túnel aórtoventricular, cardiopatía, ecocardiografía.

^aMédico residente de Anestesiología Pediátrica. Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza". Centro Médico Nacional (CMN) La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). México, DF.

^bMédico Adscrito al servicio de Anestesiología. Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza". Centro Médico Nacional (CMN) La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). México, DF.

^cJefe del Departamento de Anestesia. Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza". Centro Médico Nacional (CMN) La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). México, DF.

Correo electrónico: betohesa@hotmail.com

Recibido: 27-enero-2015. Aceptado: 28-mayo-2015.

Computed tomography as a diagnostic guidance for malignant pleural mesothelioma

Abstract

The hospital of the Mexican Institute of Social Security (MISS), the National Medical Center La Raza "Dr. Gaudencio Gonzalez Garza" (NMC La Raza), is a center of reference and concentration for medical attention provided in our country, preferably we provide pediatric medical care and a high percentage of those with congenital cardiac pathology.

The incidence in our hospital is according to the results posted in the medical journals, being the most frequent: Interventricular Communication (IVC), Interatrial Communication (IAC), Patent Ductus Arteriosus (PDA), Coarctation of the Aorta (CoA), tetralogy of Fallot, Total Anomalous Pulmonary Venous Connection (TAPVC), Transposition of the Great Arteries (TGA), among others. The aorto-ventricular tunnel is an infrequent congenital heart disease less than 0.1% of all congenital malformations, of which 90% of the cases communicate the left ventricle. About 130 cases have been re-

ported until 2007, prevailing the male cases in ratio 2:1. Some patients present a heart murmur and cardiomegaly, but most of them suffer from heart failure in the first year, the study of choice for diagnosis is echocardiography. Generally they are treated with surgery, but in selected cases they can be treated with percutaneous catheterization.

In our hospital this is the second one in 15 years, both male and they were treated with surgery. The diagnosis was initially suspected by echocardiography and through tomography was performed in final form. The information in reference to the anesthetic management for this congenital heart disease is limited, Carol L. Lake *et al.*, described briefly the anesthetic objectives improving the ejection fraction and the afterload; the decrease of the systemic vascular resistance and improving more flow forward, as well as chronic vasodilator therapy, diuretics or digital; the use of halogenated and the previous measurements to the cardiac cannulation, and to the bypass output.

Due to the insufficient information about the anesthetic



Foto: archivo

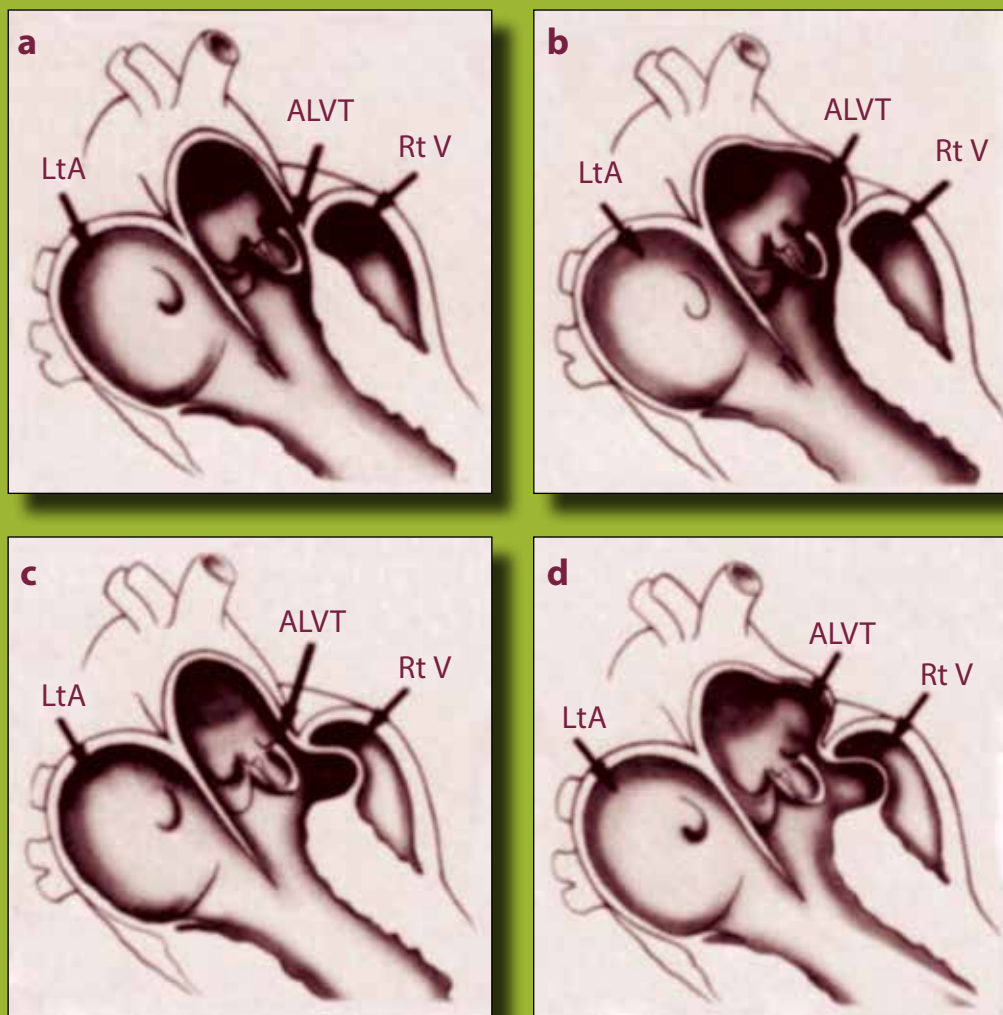


Figura 1. Los 4 tipos de túnel aórtico-ventricular Izquierdo: **a)** tipo I, **b)** tipo II, **c)** tipo III, y **d)** tipo IV. Ver texto para más detalles.
ALVT: túnel aórtico-ventricular izquierdo; LtA: aurícula izquierda; Rt V: ventrículo derecho.

management coupled with the rarity of this malformation, we took on the task of reporting this case providing tools for treatment from the point of view anesthetic.

Key words: Aorto-ventricular tunnel, heart disease, echocardiography.

INTRODUCCIÓN

En el Instituto Mexicano del Seguro social (IMSS) se atiende al 75% de la población derechohabiente

de todas las instituciones públicas del país: IMSS, Secretaría de Salud y Asistencia (SSA) Departamento del Distrito Federal (DDF), Instituto de Seguridad Social para los Trabajadores del Estado (ISSTE), Marina Nacional, Secretaría de la Defensa Nacional (Sedena), Instituto de Servicios del Estado de México Médicos, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISEMYN), Instituto de Salud del Estado de México (ISEM) y Petróleos Mexicanos. En el Hospital General Cen-

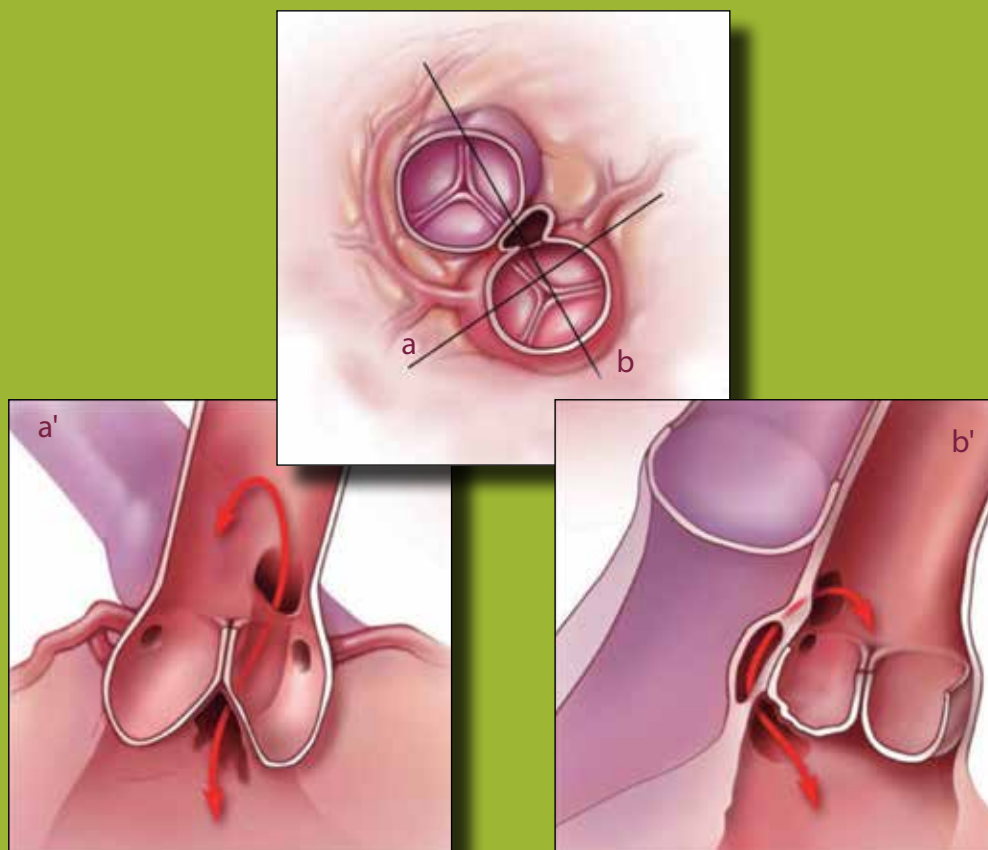


Figura 2. Representación esquemática del tipo más común de túnel aórto-ventricular izquierdo. La figura superior muestra una vista transversal a nivel de la unión sinotubular aórtica. El túnel pasa desde la aorta ascendente en el plano de tejido entre las raíces aórtica y pulmonar; **a')** a través de la salida del ventrículo izquierdo y los senos de Valsalva izquierdo y derecho. El extremo aórtico del túnel se encuentra por encima del ostium de la arteria coronaria derecha y el extremo ventricular se encuentra entre las coronarias en el triángulo inter-valvular. **b')** muestra una sección longitudinal que cruza entre la coronaria derecha y el seno aórtico (línea **b** en la figura superior).

tro Médico Nacional (CMN) La Raza se tiene una población total de 6,843,860; de ellos, la población pediátrica es de 3,677,903. Cada año, en nuestro país 8 de cada 1,000 nacidos vivos son portadores de alguna cardiopatía congénita. De estos, podemos afirmar que cerca de 18,000 niños nacieron con alguna cardiopatía el año anterior. Únicamente en 9 estados se realiza cirugía cardiotorácica en el paciente pediátrico: Sonora, Coahuila, Aguascalientes, Jalisco, Nuevo León, Yucatán, Veracruz, Puebla y DF); el 60% de estos estados atiende problemas congénitos de riesgo 1 y 2, del 85% del total de las cardiopatías congénitas se realiza cirugía en los 6

centros del Distrito Federal, de riesgo 1, 2, 3, 4, siendo 2 hospitales del IMSS (CMN La Raza y El hospital de pediatría del Siglo XXI). En el CMN La Raza se realizan 300 cirugías al año de cardiopatías congénitas, sin embargo, debido a la infraestructura del hospital se tiene mayor número de pacientes esperando cirugía de cardiopatía congénita.

El túnel aórtoventricular es una enfermedad cardíaca congénita que se presenta como un canal o comunicación extracardiaco que conecta la aorta ascendente al ventrículo izquierdo por arriba de la unión sinotubular (90%), o al ventrículo derecho (menos frecuente). La incidencia exacta es desco-

nocida, se estima del 0.5% de las malformaciones cardíacas fetales a menos de 0.1% en nacido vivos en series clínico-patológicas. Cerca de 130 casos han sido reportados en la literatura mundial, con relación 2:1 con predominio en hombres. Se asocian defectos que por lo general involucran las arterias proximales, o las válvulas aórtica o pulmonar. Algunos pacientes presentan soplo cardíaco asintomático, cardiomegalia a expensas de ventrículo izquierdo, y la mayoría sufre de insuficiencia cardíaca que va de moderada a grave en el primer año de vida (59%)^{1,2}.

El túnel aórtico ventricular izquierdo fue descrito en 1963 por Levy y cols. como una comunicación paravalvular anormal entre la aorta y el ventrículo izquierdo. El término “túnel del ventrículo-aórtico izquierdo” se utilizó con posterioridad a la publicación de Levy y «túnel del ventrículo aórto-izquierdo» se introdujo unos 10 años más tarde por Ross y cols., reconociendo que el túnel se puede extender a la cavidad ventricular izquierda o la derecha, la designación más general es “túnel aórto-ventricular”. Se demostró que es una anomalía cardíaca congénita y una entidad separada de los aneurismas de los senos de Valsalva rotos. El principal objetivo del tratamiento quirúrgico es la obliteración de la comunicación anormal sin lesionar la válvula aórtica evitando su insuficiencia, que ha sido una causa importante de re-intervención quirúrgica y reemplazo de la válvula aórtica^{2,3}.

La etiología sigue siendo desconocida, hay muchas teorías para explicar el padecimiento, pero ninguna parece ser concluyente; de éstas, hay 2 teorías que parecen ser las más acertadas (aceptables): Levy y cols., posterior a la secciones histológicas establecieron que el túnel aórto-ventricular izquierdo (AVLT, *aorto-left ventricular tunnel*) es una arteria coronaria anómala; Palacio y cols. sugieren que el ALVT es la persistencia de restos embrionarios del quinto arco aórtico^{1,2}.

Presentación clínica. Se presenta con un soplo cardíaco continuo, por lo general con componente sistólico y diastólico, irradiación a toda la región precordial, con pulsos limitados que indican rápido vaciamiento aórtico. Solo se ha documentado un caso de cierre espontáneo por ecocardiografía. La mayoría de los pacientes desarrollan síntomas de

insuficiencia cardíaca durante el primer año de vida. El inicio, la gravedad y la progresión de la insuficiencia cardíaca es variable y puede ir de muchos años de compensación asintomática a una descompensación, muerte súbita o la muerte in útero.

La clasificación propuesta por Hovaguimian y cols. en 1988 se basa en los hallazgos anatómicos locales, que incluye 4 tipos (**figura 1**): el tipo I, un túnel simple con una abertura de forma de hendidura en el extremo de la aorta, sin distorsión de la válvula aórtica; el tipo II, un gran aneurisma en la pared aórtica extracardiaca del túnel con una abertura ovalada en el extremo de la aorta, con o sin distorsión valvular; el tipo III, aneurisma intracardiaca en la porción septal del túnel, con o sin obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho, y el tipo IV, que consiste en los tipos II y III combinados². De acuerdo a esta clasificación, la que concierne a nuestro paciente fue del tipo I, reportado en la literatura hasta en un 90%, siendo la más frecuente de esta patología (**figura 2**).

El diagnóstico definitivo es por ecocardiografía, en la que además de la visualización directa del túnel, se puede valorar el tamaño y la función del ventrículo izquierdo, así como la localización de las arterias coronarias y la función de la válvula aórtica. En los casos con dudas sobre la localización de las coronarias, se podrá realizar cateterismo cardíaco con proyecciones específicas para visualización de las mismas. En la actualidad se puede tener el apoyo con otros métodos diagnósticos como la resonancia magnética o angiotomografía, como en el caso que presentamos (**figura 3**). El cateterismo cardíaco no se realiza de forma rutinaria a menos de que se necesite más información concerniente a las arterias coronarias y se plantee tratamiento de terapia endovascular^{1,5-7}. El diagnóstico diferencial se limita a pocas entidades raras, aquellas que causen rápido vaciamiento aórtico y que causen insuficiencia cardíaca: fistula o ruptura de los senos de Valsalva, insuficiencia aórtica, tronco arterial común con regurgitación valvular.

CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS

El objetivo del manejo anestésico del túnel aórto-ventricular izquierdo va dirigido a mejorar el flujo



Figura 3. a) Reconstrucción coronal MIP. b) Reconstrucción tridimensional vista lateral. c) Frontal. d) Oblicua. 1) Porción sinotubular de Aorta. 2) Dilatación aórtica por arriba de la porción sinotubular. 3) Túnel ventricular izquierdo. MIP: potencia de imagen de máxima.

cardíaco de salida hacia delante (mejorar la fracción de eyección, disminuyendo la sobrecarga diastólica a la cual el ventrículo izquierdo está sometido). El paciente debe estar tranquilo y relajado para disminuir las resistencias vasculares sistémicas y favorecer un mayor flujo anterógrado. En niños mayores se

puede indicar medicación preanestésica. Antes de la cirugía deben recibir terapia con vasodilatador, digital o diuréticos. Los niños con función ventricular preservada pueden ser anestesiados mediante la inducción por inhalación; sin embargo, el flujo regurgitante tiende a producir mayor concentración

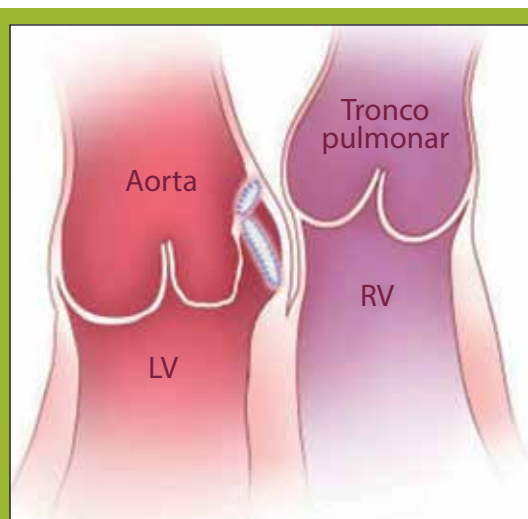


Figura 4. Reparación quirúrgica del túnel aórtico ventricular izquierdo. El orificio aórtico del túnel se cierra con un parche insertado a través de una aortotomía. El orificio ventricular izquierdo se cierra con un segundo parche colocado a través del túnel abierto en sí, que luego es borrado por re aproximación de sus paredes sobre el parche. LV: ventrículo izquierdo; RV: ventrículo derecho.

de halogenado en el miocardio que en el cerebro. El sevoflurano y el isoflurano son buenas opciones, ya que reducen las resistencias vasculares sistémicas y aumento de la frecuencia cardíaca. La inducción endovenosa con etomidato, benzodiacepina y narcótico es seleccionada cuando la función ventricular está gravemente comprometida. Las inducciones anestésicas pueden estar desaceleradas al verse disminuida la perfusión tisular por disminución del gasto cardíaco. La temperatura debe mantenerse durante el período de la canulación cardíaca para minimizar el potencial de activación auricular. La ecocardiografía transoperatoria es beneficiosa para evaluar y gestionar el flujo de regurgitación así como fuera de *bypass*⁸.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 5 años 8 meses, producto de la gesta 3, con embarazo de alto riesgo por amenaza de aborto; se obtiene por vía abdominal de 39 SDG por rotura prematura de membranas ovulares (RPM) y oligohidramnios severo, no llora ni respira al nacer

(se desconoce Apgar), recibió maniobras avanzadas de reanimación, estuvo hospitalizado por 5 días y fue egresado sin complicaciones; peso al nacer de 3 kg; talla, 54 cm. A los 20 días de nacimiento se le detecta soplo y cianosis leve relacionados con el esfuerzo y asociado a infección de la vías respiratorias bajas. A los 12 meses de edad persiste cianosis al llanto y esfuerzo, valorado por pediatría y se diagnostica soplo funcional 3 años de edad. Al año siguiente continúa con el soplo miocárdico y se agrega cardiomegalia, se valora en nuestro hospital por cardiología pediátrica el día 02 de septiembre de 2014, con diagnóstico de túnel aórtico-ventricular frente a fístula coronaria a ventrículo derecho, iniciando tratamiento descongestivo con espirolactona 2 veces al día. Se programa para cateterismo cardíaco para el día 19 de octubre de 2014, sin embargo, no se realiza ya que un mes antes (19 de septiembre de 2014), se realiza angiotomografía cardíaca, y se llega al diagnóstico definitivo de túnel aórtico a ventrículo izquierdo (**figura 3**), se ajusta el tratamiento de espirolactona 3 veces al día.

Se programa para el día 20 de octubre de 2014 para corrección total, ingresando a la sala de quirófano con los siguientes signos: frecuencia cardíaca (FC), 102 lpm; frecuencia respiratoria (FR), 20 rpm; presión arterial no invasiva (PANI), 90/40 mmHg; saturación de oxígeno (SpO₂) al aire ambiente de 90%; la técnica anestésica fue general inhalada balanceada, realizando inducción inhalatoria en forma ascendente con sevoflurano (2, 4 y 6 vol. %) en O₂/aire con FiO₂, del 60%, se colocaron accesos venosos n.º 20 y se complementó con diazepam de 3 mg, fentanilo de 150 µg, y vecuronio de 2 mg; el mantenimiento es con sevoflurano, fentanilo con una concentración plasmática de 11.9 ng y fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) de 80%; el monitoreo fue no invasivo e invasivo, los accesos vasculares fueron 2 venosos periféricos y catéter venoso central trilumen 7 French, subclavio derecho y línea arterial radial izquierda, entrada a *bypass* sin complicaciones con un tiempo de 147 minutos, se administra solución de cardioplegia fría tipo San Thomas modificada, hipotermia inducida a 28 °C, se realiza aortotomía observando defecto túnel aórtico-ventricular, con redundancia y abombamiento de

Tabla 1. Principales procedimientos quirúrgicos en cardiopatías congénitas que se realizan en el hospital General del CMN La Raza

1. Cierre quirúrgico de CIV
2. Creación de fistulas sistémico pulmonar
3. Corrección de anomalías del arco aórtico, incluida la CoAo
4. Corrección de CATVP
5. Corrección de tetralogía de Fallot y otras obstrucciones del TSVD
6. Cierre de CIA
7. Tratamiento quirúrgico del PCA
8. Ventrículo funcional único (Glenn y Fontan)
9. Canal atrio ventricular y sucedáneos
10. Corrección de TGA

CATVP: conexión anómala total de venas pulmonares; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; CoAo: coartación aórtica; PCA: persistencia del conducto arterioso; TGA: transposición de las grandes arterias; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho.

Fuente: Áreas de Informática Médica y Archivo Clínico (ARIMAC) CMN La Raza.

aorta en seno de Valsalva con raíz íntegra (**figura 3**), el cierre del defecto se llevó a cabo con la colocación de 2 parches de pericardio bovino de 0.5 mm, quedando uno por debajo del anillo aórtico y el otro arriba sin ocluir los ostium cardiacos (**figura 4**), el tiempo de pinzamiento aórtico fue de 114 minutos, saliendo de *bypass* a ritmo sinusal se inicia dobutamina a 5 µg/kg/min sin complicaciones, el balance de líquidos fue negativo (98 ml), sangrado estimado de 150 ml y uresis horaria de 3.4 ml/kg/h; la hemodinámica del paciente se mantuvo en parámetros normales para la edad posterior a la salida de bomba; es trasladado a la terapia intensiva pediátrica continuando con ventilación mecánica, sedo-analgesia y apoyo de aminos (dobutamina a 5 µg/kg/min) por un periodo de 24 h más, a las 48 h se le retira sonda mediastinal, y se inicia la vía oral.

Se le realiza ecocardiografía trastorácica sin presencia de fuga residual en el sitio de túnel, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de 76%, y fracción de acortamiento (FA) de 32%. Clínicamente, a nivel precordial sin presencia de soplo, y con ruidos cardiacos rítmicos de buen tono e intensidad. Continúa con evolución favorable y egresa de nuestro hospital el día 6 de noviembre de 2014.

DISCUSIÓN

Las malformaciones cardiacas constituyen un grupo importante dentro de las malformaciones congénitas (cardiopatías congénitas), con múltiples variantes y combinaciones, lo que explica que siguen siendo un reto diagnóstico y terapéutico. En los últimos años se han desarrollado sistemas enfocados a estimar de una manera objetiva la eficiencia y calidad de los servicios médicos otorgados. Para el manejo de las cardiopatías congénitas existen alrededor de 140 procedimientos quirúrgicos a los que habría que añadir los de cateterismo intervencionista, que es en forma correctiva o solo en forma paliativa. Ha sido difícil establecer tanto una nomenclatura como un sistema de estratificación de riesgos que sea aceptada en forma universal. En la actualidad se dispone de una nomenclatura para las diversas cirugías cardiovasculares creada por la Sociedad de Cirujanos Torácicos (STS) de Estados Unidos y la Asociación Europea de Cirugía Cardiorrástica (EACTS), llamados métodos para estratificación de riesgo (RACHS-1, *risk adjustment in congenital heart surgery*) y Aristóteles, respectivamente¹⁰. En la **tabla 1**, se enlistan las primeras 10 causas de cirugía de cardiopatía congénita del CMN La Raza, sin dejar de mencionar que el cierre quirúrgico de CIA y el cierre quirúrgico de PCA han sido desplazados en forma descendente de la lista debido a que muchos de casos se resuelven vía cateterismo intervencionista.

El manejo quirúrgico y anestésico del caso se planeó y se trató de acuerdo a lo descrito en la literatura mundial. La función del miocardio se encontraba con la FEVI de 69%, FA de 38%, y se optó por la inducción inhalatoria con sevoflurano en forma ascendente, se complementa con benzodiazepina, opioide y bloqueador neuromuscular, el mantenimiento fue a base de opioide en infusión y bolos subsecuentes de bloqueador neuromuscular y sevoflurano, la hemodinámica se mantuvo dentro de parámetros normales para la edad, lo que llevo a tener condiciones optimas para la realización del procedimiento quirúrgico. No se tuvieron complicaciones previas, durante y posteriores al *bypass*, tuvo una evolución satisfactoria en el posoperatorio mediato, lo que llevó a una extubación en las primeras 48 horas, como el inicio de la vía oral en la



Foto: archivo

unidad de terapia intensiva, posteriormente continuó en vigilancia en el piso de cardiología pediátrica por un periodo de 16 días, después egresó a casa.

CONCLUSIONES

Podemos concluir, a pesar de la escasa información con la que contamos del manejo anestésico en este tipo de patología cardíaca congénita muy rara, que la planeación en el manejo anestésico y la comunicación entre todo el equipo quirúrgico y multidisciplinario, será la base del éxito en el tratamiento y de una adecuada evolución postoperatoria. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McKay R. Aorto-ventricular tunnel. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2:41.
2. Hovaguimian H, Cobanoglu A, Starr A. Aortico-Left Ventricular Tunnel: A clinical Review and New Surgical Classification. *Ann Thoracic Surgery*. 1988;45:106-12.
3. Martins JD, Sherwood MC, Mayer JE, John F. Keane JF MD. Aortico-Left Ventricular Tunnel: 35-Year Experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;42:446-50.
4. Saritas T, Erol N, Erdem A, Celebi A. Aortico-left ventricular tunnel experience on three different ages. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 2010;1(4):206-9.
5. Sánchez A, Carrasco JI, Serrano F. Tunel Aórtoventricular izquierdo: Una Rara Entidad en Cardiología Pediátrica. *Anales de Pediatría*. 2009;70(3):297-9.
6. Cook AC, Fagg NL, Yen Ho S, Groves AM, Sharland GK, Anderson RH, Allan LD. Echocardiographic-anatomical correlations in aorto-left ventricular tunnel. *BrHeart*. 1995;74:443-8.
7. Chehab G, Hayek J, Saliba Z, El-Rassi I. Angiography of an Aneurysmal Aorto-Left Ventricular Tunnel. *Circulation*. 2007;116:e356-e358.
8. Lake C, Booker P. *Pediatric Cardiac Anesthesia*. 4th Edition. Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
9. Reitz M, Heuach A, Paulus Koschik A, Schmidt KG. Aortico-left ventricular tunnel: a rare differential diagnosis of congenital aortic insufficiency. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2002;91(3):269-73.
10. Calderón J, Ramírez S, Cervantes J. Archivos de Cardiología de México. Métodos de estratificación de riesgo en la cirugía de cardiopatías congénitas. 2008;78:60-6.

Corrección de la sonrisa con toxina botulínica en un paciente con parálisis facial

Cyrus Dean Mario Afrashtehfar^a,
Kelvin Ian Afrashtehfar^{b,c}



Resumen

La parálisis facial altera la función muscular desencadenando diversas alteraciones funcionales, psicológicas, emocionales, estéticas y sociales. Existen múltiples causas y tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos para tratar el lado paralizado. Sin embargo, en pacientes con parálisis facial de larga evolución, en quienes el tratamiento quirúrgico ha generado mínimos beneficios o pacientes no candidatos a tratamientos quirúrgicos, el uso de toxina botulínica es una alternativa viable para tratar lado afectado cuando existen secuelas como

sincinesias, hipertonía o espasmo hemifacial. En el lado no afectado también se utiliza para ocasionar simetría estética y funcional estática y dinámica.

Se presenta un caso clínico de un paciente varón con parálisis facial idiopática derecha tratado con quimiodenervación contralateral selectiva con toxina botulínica y su evolución favorable hacia la funcionalidad y normalización de la simetría facial dinámica.

Palabras clave: toxina botulínica, botox, parálisis facial, parálisis de Bell, asimetría facial.

Smile enhancement with botulinum toxin in a patient with facial palsy

Abstract

By altering muscle function, facial palsy causes functional, psychological, emotional, aesthetic and social changes. There are several etiologies and multiple treatments to treat paralyzed side. However, patients with longstanding facial palsy, patients in whom surgical treatment has generated minimal benefits or patients who are not candidates for surgical treatments, the use of botulinum toxin is an adequate alternative to treat af-

^aMédico Cirujano que ejerce la práctica privada en Medicina General y Estética Facial. Cuernavaca, México.

^bCirujano Dentista con Maestría en Ciencias Dentales. Facultad de Odontología, McGill University, Montreal, Canadá,

^cResearch Assistant. Division of Prosthodontics and Restorative Dentistry. McGill University. Faculty of Dentistry. Montreal, Quebec, Canadá.

Correspondencia: kelvin.afraشتهfar@mail.mcgill.ca

Division of Prosthodontics and Restorative Dentistry, McGill University Faculty of Dentistry, Room M/60D, Strathcona Anatomy and Dentistry Building, 3640 University Street, Montreal, Quebec H3A 0C7, Canada.

affected side when there are sequelae as sinkynesis, hypertony or hemifacial spasm. In the unaffected side is also used to cause static and dynamic aesthetic and functional symmetry.

We present a male patient with right idiopathic facial palsy treated with selective contralateral chemodenervation with botulinum toxin. This treatment resulted in the patient's favorable evolution towards functionality and normalization of dynamic facial symmetry.

Key words: *botulinum toxin, botox, facial palsy, Bell's palsy, facial asymmetry.*

INTRODUCCIÓN

La función facial normal es de gran importancia para el bienestar físico, psicológico, emocional y social de una persona. La parálisis facial (PF) desencadena cambios en estos ámbitos debido a la incapacidad para expresar emociones y realizar movimientos funcionales¹. Aproximadamente un tercio de los casos de PF tienen una causa identificable y los 2 tercios restantes son idiopáticos (parálisis de Bell). Desafortunadamente, de un 20 a 30% de los pacientes permanecen con algún grado de debilidad o parálisis permanente²⁻⁹.

La hemicara sana responde con hipercinesia de los tejidos musculares atribuida a la falta de tono del lado paralizado. El desequilibrio en las fuerzas vectoriales crea desviaciones faciales que se observan tanto en reposo como al realizar expresiones faciales^{1,10}. En la PF, los músculos del lado afectado presentan pérdida de las arrugas frontales, pérdida del pliegue nasogeniano, depresión de la ceja y depresión del ángulo de la boca. Esto propicia una disminución en la calidad de vida al ocasionar problemas funcionales y estéticos que se acentúan al hablar y al sonreír, ocasionando efectos psicológicos como pérdida de confianza para realizar actividades cotidianas en público².

La toxina botulínica es una droga que tiene como mecanismo de acción el bloqueo de la liberación de acetilcolina, que es el neurotransmisor que estimula la contracción del músculo liso y estriado. La toxina botulínica se une selectiva e irreversiblemente a las terminales presinápticas de la unión neuromuscular, evitando la excreción de acetilcolina¹. Sin embargo, el tratamiento con toxina botulínica en el lado sano



Foto: cortesía de los autores

Figura 1. Posición estática o de reposo: no existe asimetría relevante.

puede reducir hipercinesia contralateral pasiva y activa, en especial al sonreír. En ocasiones, en el lado de la PF en casos donde existen sincinesias (regeneración neural aberrante de los músculos paralizados), espasmo hemifacial e hipertonía^{2,5,11}. La técnica para mejorar la simetría facial consiste en tratar el lado hipercinético (hemicara sana), asimismo, se debe conocer a profundidad la acción de todos los músculos sinergistas y antagonistas cuando se inyectan pacientes con asimetrías faciales¹.

CASO CLÍNICO

Se presenta un paciente masculino de 55 años de edad que acude a nuestra clínica privada para mejorar la simetría facial dinámica tras presentar PF derecha idiopática de 2 meses de evolución con mí-

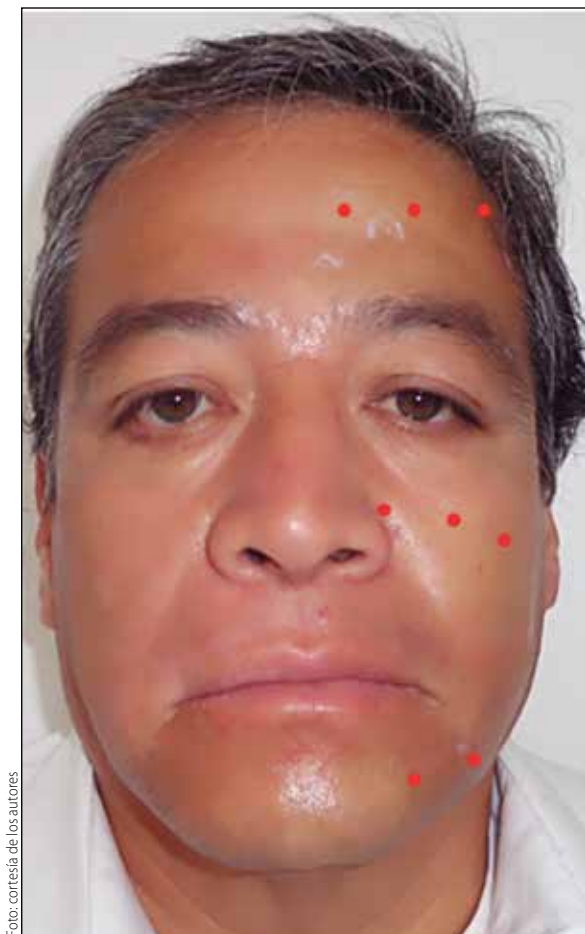


Foto: cortesía de los autores

Figura 2. Sitios de aplicación de toxina botulínica.

nima respuesta a tratamiento médico de terapia física, terapia de electroestimulación transcutánea y terapia láser de baja intensidad (**figura 1**).

Tras la evaluación clínica estática y dinámica no se observa asimetría relevante en reposo, pero es evidente en especial al sonreír y al elevar las cejas. Se aplicó anestésico tópico (EMLA-AztraZeneca, Reino Unido). Previa desinfección cutánea con alcohol isopropil, se infiltró con jeringa de insulina con aguja calibre 30 un total de 16 unidades de toxina incobotulínica tipo A (Xeomin-Merz, Alemania): 2 unidades en la región del músculo cigomático mayor, 2 unidades en la región del músculo cigomático menor, 1 unidad en el músculo elevador del labio superior y ala nasal, 2 unidades al depresor del ángulo de la boca, 3 unidades al músculo depresor del labio inferior, y 6 unidades en la región frontal

izquierda (**figura 2**). Se identificaron las referencias anatómicas y se pidió al paciente contraer y relajar los músculos para localizar adecuadamente los músculos e identificar el sitio exacto de punción. Se dieron indicaciones para evitar masajear el área de inyección y mantener posición supina al menos 4 horas posteriores al tratamiento. A las 4 semanas se realizó cita de revaloración, en la que se registró mejoría en el tercio superior (**figura 3**), pero con resultados subóptimos ante la sonrisa, por lo que requirió de una dosis adicional de 3 unidades en el músculo cigomático mayor, 1 unidad en el músculo elevador del labio superior y ala nasal, y 2 unidades en músculo depresor del labio inferior. Se revaloró a las 2 semanas de la última dosis para control clínico, y se encontraron resultados estéticos y funcionales satisfactorios (elevación de las cejas, sonrisa máxima, competencia oral) y sin presentar efectos adversos peribucales (incompetencia oral) (**figura 4**).

DISCUSIÓN

La rehabilitación de un rostro con PF es un proceso difícil de resolver puesto que cada caso es diferente y como tal debe ser valorada de manera independiente¹². El objetivo del tratamiento de las asimetrías faciales incluye el balance estático con corrección de las desviaciones faciales y reducción o control de la desviación facial dinámica evitando cualquier alteración funcional¹. Al lograr estos objetivos se genera una mejoría en la calidad de vida y autoestima en paciente con PF, mejorando el aspecto estético y funcional^{12,13}.

Inevitablemente existe una curva de aprendizaje involucrada al estimar la dosis correcta sin percibir efectos adversos. La mayoría de las complicaciones debidas a las quimiodenervación con toxina botulínica están relacionadas a altas dosis utilizadas^{5,10,14}. Para evitar efectos adversos se sugiere iniciar dosis más pequeñas e incrementar la dosis de manera gradual^{2,14}. Algunos autores sugieren dosis preestablecidas para tratar cada grupo muscular. Sin embargo, la dosis puede variar de paciente a paciente de acuerdo con el grado de hipercinesia o hipertonía¹⁵. En el caso presentado, debido a que el paciente acudía por primera vez para la infiltración de toxina



Figura 3. Posición dinámica: elevación de cejas. **a)** Inicial: asimetría en frente y cejas; se observan elevación mayor de ceja izquierda y arrugas frontales izquierdas. **b)** A 2 semanas después del tratamiento inicial: ausencia de arrugas frontales y mayor simetría en cejas.

botulínica, se decidió utilizar dosis bajas. Al lograr un efecto subóptimo ante la sonrisa, se realizó un incremento en la dosis, encontrando la dosis ideal para lograr el efecto esperado sin provocar efectos no deseados (**figuras 4b y 4c**).

La aplicación de toxina botulínica puede tener un éxito cercano al 100% al ser comparado con otras modalidades de tratamiento y con una menor prevalencia de efectos adversos. Sin embargo, el efecto del tratamiento tiene corta duración (4 a 6 meses), requiere múltiples inyecciones, existe posibilidad de resistencia inmunológica, migración y efectos adversos específicos dosisdependientes.

La administración de toxina botulínica es un procedimiento relativamente fácil de realizar en el

consultorio sin la necesidad de anestesia local. Su administración puede ser considerada como tratamiento viable para asimetrías faciales temporales o permanentes en pacientes con PF, en especial en niños y adolescentes donde el efecto de la PF durante el desarrollo musculoesquelético pueden ocasionar distorsiones faciales¹⁰.

CONCLUSIÓN

La PF es una enfermedad compleja de resolver, por lo tanto el tratamiento precoz y multidisciplinario disminuye las posibilidades de presentar secuelas a largo plazo. La terapia con toxina botulínica en el lado normal es relativamente fácil si se conoce la anatomía muscular facial. Está indicada en pacientes con



Foto: cortesía de los autores

Figura 4. Posición dinámica: sonrisa social. **a)** Inicial: sonrisa asimétrica evidente con acentuación de pliegue nasogeniano izquierdo. **b)** A 2 semanas postratamiento inicial: disminución de la asimetría pero aún es evidente. **c)** A 4 semanas posteriores al tratamiento inicial: incremento de dosis con atenuación de la asimetría.

asimetría facial donde la mejoría máxima pronosticada ha sido alcanzada y en aquellos en los que no son candidatos a tratamiento quirúrgico. Se recomienda incrementar la dosis de toxina botulínica de manera gradual y conocer a profundidad la anatomía muscular facial para identificar los sitios de infiltración y evitar la aparición de efectos no deseados. ●

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- De Maio M, Rzany B. Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine. Germany. Springer, 2007.
- Sadiq SA, Khwaja S, Saeed SR. Botulinum toxin to improve lower facial symmetry in facial nerve palsy. *Eye*. 2012;26:1431-6.
- Shafshak TS. The treatment of facial palsy from the point of view of physical and rehabilitation medicine. *Eura Med-cophys*. 2006;42:41-7.
- Navarrete-Álvarez ML, Junyent J, Torrent L. Botulinum toxin and facial palsy. Our experience. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61(4):277-81.
- Spataro E, Desai SC, Branham G. The Role of Botulinum Toxin Injections in the Treatment of Facial Nerve Palsy. *Austin J Otolaryngol*. 2014;1(4):01-3.
- Gilden DH, Tyler KL. Bell's Palsy – Is Glucocorticoid Treatment Enough? *N Engl J Med*. 2007;357(16):1653-5.
- Tiemstra JD, Khatkhate N. Bell's Palsy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2007;76:997-1002.
- Chan JYK, Byrne PJ. Management of Facial Paralysis in the 21st Century. *Facial Plast Surg*. 2011;27:246-57.
- Finsterer J. Management of peripheral facial nerve palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;256:743-52.
- De Maio M, Ferreira-Bento R. Botulinum Toxin in Facial Palsy: An Effective Treatment for Contralateral Hyperkinesis. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120:917-27.
- Cortés-Monroy C, Soza S. Usos prácticos de la toxina botulínica en adultos en medicina física y rehabilitación. *Rev Med Clin Condes*. 2014;24(2):225-36.
- Gómez-Martín C, Fonseca-Valero R, Galán-Fajardo JM. Utilización de la toxina botulínica para mejorar la funcionalidad y la expresión del labio en parálisis facial de larga evolución. *Cir Plast Iberolatinoam*. 2010;36(2):175-8.
- Mehta RP, Hadlock TA. Botulinum Toxin and Quality of Life in Patients with Facial Paralysis. *Arch Facial Plast Surg*. 2008;10(2):84-7.
- Armstrong MWJ, Mountain RE, Murray JAM. Treatment of facial synkinesis and facial asymmetry with botulinum toxin type A following facial nerve palsy. *Clin Otolaryngol*. 1996;21:15-20.
- de Maio M. Therapeutic uses of botulinum toxin: from facial palsy to autonomic disorders. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(6):791-8.

Haga su propio diagnóstico

Adrián Pérez González^a,
Mayra Paulina Patiño Limón^b

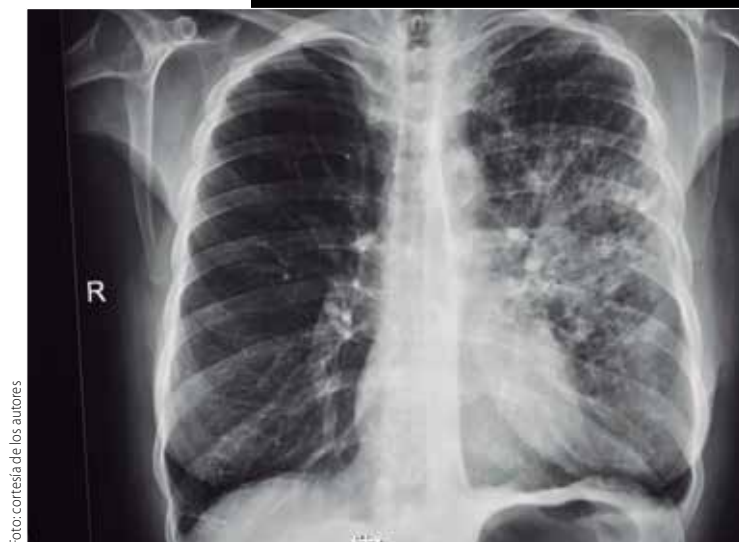


Foto: cortesía de los autores

Paciente mujer de 56 años con fiebre de predominio nocturno, tos en accesos, disnea progresiva que actualmente es de pequeños esfuerzos y pérdida de peso de 15 kg en 3 meses.

1. ¿Que estudio es el que se muestra en la figura 1?

- a) Anteroposterior en decúbito.
- b) Tórax óseo en bipedestación.
- c) Telerradiografía posteroanterior en bipedestación.
- d) Telerradiografía en espiración forzada.

2. De los siguientes diagnósticos, ¿cuál sospecha como más probable?

- a) Neumonía adquirida en la comunidad.
- b) Linfoma de Hodgkin.
- c) Infección por VIH.
- d) Tuberculosis pulmonar.

3. ¿Qué patrón radiográfico se observa en el estudio?

- a) Bronquial.
- b) Rarefacción difusa intersticial.
- c) Reticular.
- d) Alveolar.

4. ¿Que más se observa en el estudio?

- a) Fractura antigua de arco costal.
- b) Derrame pleural.
- c) Metástasis.
- d) Cefalización del flujo.

5. Con base en los hallazgos, ¿qué sugiere realizar a continuación?

- a) Tratamiento acortado estrictamente supervisado.

- b) Azitromicina 500 mg cada 24 h vía oral por 3 días.
- c) Diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).
- d) Complementar con exámenes de laboratorio y exploración física antes de iniciar el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

Del Cura Rodríguez JL, Pedraza Gutiérrez S, Gayete Cara A; Sociedad Española de Radiología Médica. Radiología esencial. Tomo I. Madrid: Editorial Panamericana; 2009.

Pedrosa C y Casanova R (eds.). Diagnóstico por imagen. Vol I. Capítulo 9. 2a edición. Madrid: McGraw Hill; 2008.

^aResidente 1.º año. Servicio de Imagenología del Hospital Ángeles del Pedregal. México, DF.

^bResidente 2.º año. Servicio de Imagenología del Hospital Ángeles del Pedregal. México, DF.

Respuestas
1. (d) Telerradiografía posteroanterior en bipedestación.
2. (d) Tuberculosis pulmonar.
3. (c) Reticular.
4. (b) Derrame pleural.
5. (d) Complementar con exámenes de laboratorio y exploración física antes de iniciar el tratamiento.

Degeneración macular relacionada con la edad; membrana neovascular

Caso CONAMED

María del Carmen Dubón Peniche^a, Luis Eduardo Bustamante Leija^b

Para muchos, el acto médico es simplemente un ejercicio profesional, una actividad en la cual se ponen en práctica los conocimientos del saber médico. Esta mirada que lo define como un acto técnico, no permite develar el componente sociocultural que en él subyace.

En la publicación de este caso no existe conflicto de interés.



Foto: archivo

SÍNTESIS DE LA QUEJA

La paciente refirió que asistió al hospital demandado para aplicación de bevacizumab en ojo derecho, y se presentaron complicaciones. Le realizaron fluo-rangiografía y tomografía de coherencia óptica, y a pesar de que no alcanzaba a ver nada, le indicaron que durmiera sentada, que no se agachara ni moviera la cabeza hacia atrás, y la citaron en 3 semanas. Continuó con pérdida de la visión, por lo que acudió con otro oftalmólogo, quien solicitó ecografía e informó que requería cirugía urgente. Considera que la atención otorgada por el demandado fue inadecuada, le ocasionó daños, secuelas y gastos.

^aDirectora de la Sala Arbitral. Dirección General de Arbitraje. CONAMED.

^bSubdirector de Área. Dirección General de Arbitraje. CONAMED.

RESUMEN

Mujer de 46 años de edad que fue atendida por Oftalmología del hospital demandado debido a que presentaba membrana neovascular en el ojo derecho. Se le brindó tratamiento mediante aplicación intravítrea de antiangiogénico (bevacizumab), sin complicaciones. En consultas de seguimiento, la tomografía de coherencia óptica macular mostró disminución del líquido subretiniano, reducción del espesor macular nasal foveal y la membrana neovascular se encontraba en proceso de remisión; clínicamente no existía aumento de metamorfopsias (distorsión visual del tamaño y forma de las cosas) y se diagnosticó membrana neovascular inactiva en el ojo derecho. Posteriormente presentó membrana neovascular activa, y fue valorada por el Servicio

de Retina, donde se indicó aplicación intravítrea de bevacizumab. Después, la paciente presentó disminución de la agudeza visual en ojo derecho, y se encontró hemorragia vítrea, para lo cual se indicó manejo conservador; se reportó desprendimiento de retina, considerándose necesaria su atención por el Servicio de Retina; sin embargo, la paciente consultó a otro oftalmólogo, quien realizó vitrectomía.

ANÁLISIS DEL CASO

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

Atendiendo a la literatura oftalmológica, la degeneración macular relacionada con la edad es una enfermedad progresiva y degenerativa de la retina que se presenta con mayor frecuencia en personas adultas. Existen 2 variedades: la no vascular o atrófica, y neovascular o húmeda¹. Son factores de riesgo la edad, la genética, el tabaquismo y la obesidad abdominal².

La membrana neovascular se caracteriza por proliferación de neovasos desde la coroides hacia la retina, alterándose la arquitectura retiniana normal. Este padecimiento también es conocido como membrana subretiniana o neovascularización coroidea. Se trata de una complicación ocasionada por distintos procesos patológicos, el más frecuente es la degeneración macular asociada a la edad; otras enfermedades en las que puede aparecer como proceso asociado son: miopía magna, ruptura coroidea posterior a traumatismo, inflamación ocular, así mismo, puede presentarse de forma idiopática (causa desconocida). Los principales síntomas son percepción de deformación de la forma de los objetos (metamorfopsias), disminución de la agudeza visual principalmente a nivel central (escotoma central) sin pérdida de la visión en la periferia del mismo ojo³.

El factor de crecimiento endotelial vascular, ha sido identificado en pacientes con retinopatía diabética, y sus niveles intraoculares se correlacionan con la gravedad de la neovascularización⁴.

La forma neovascular no tratada tiene un pobre pronóstico, es una de las principales causas de ceguera en adultos mayores en nuestro país; sin embargo, la terapia antiangiogénica con inyecciones intravítreas repetidas de bloqueadores del factor de crecimiento endotelial permite la estabilización o

La degeneración macular relacionada con la edad es una enfermedad progresiva y degenerativa de la retina que se presenta con mayor frecuencia en personas adultas. Existen 2 variedades: la no vascular o atrófica, y neovascular o húmeda. Son factores de riesgo la edad, la genética, el tabaquismo y la obesidad abdominal.

La membrana subretiniana o neovascularización coroidea es ocasionada por distintos procesos patológicos, el más frecuente es la degeneración macular asociada a la edad; otras enfermedades en las que puede aparecer como proceso asociado son: miopía magna, ruptura coroidea posterior a traumatismo, e inflamación ocular.

Los principales síntomas son metamorfopsias y escotoma central.

mejoría de la visión en la mayoría de los pacientes⁵.

La exploración del fondo de ojo permite identificar cambios en las características normales de la retina y específicamente del área central, zona macular, caracterizados por pérdida del reflejo, modificación de la distribución del pigmento, presencia de sangre, exudados lipídicos o líquido en zona macular. La sospecha de membrana neovascular debe corroborarse mediante tomografía de coherencia óptica, la cual analiza la reflexión de la luz en la retina, la registra y procesa para presentarla en forma de imagen semejante a un corte histológico; es un estudio no invasivo, que se puede repetir periódicamente sin riesgo para el paciente; así mismo, se puede utilizar fluorangiografía retiniana (FAG o FAR), consistente en la inyección de colorante en la vena para identificar el comportamiento de la circulación y los tejidos de la retina mediante toma fotográfica seriada².

Actualmente, los tratamientos para control de las membranas neovasculares están enfocados a la inhi-



bición del factor de crecimiento vascular endotelial, mediante medicamentos de aplicación intraocular denominados antiangiogénicos, entre los cuales se encuentran: pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab y aflibercept.

Establecido el diagnóstico, se debe iniciar manejo con inyecciones intraoculares mensuales de terapia antiangiogénica, hasta que se logre la inactivación del proceso neovascular. Después de que se logre la inactivación de la membrana neovascular corioidea, es necesaria la valoración periódica, y en caso de reactivación, se deberá realizar terapia antiangiogénica a dosis respuesta, de acuerdo a la evolución, valorando los hallazgos clínicos y los resultados de estudios de gabinete. Existen riesgos derivados del tratamiento antiangiogénico, que van desde hemorragia subconjuntival, la cual no tiene repercusión clínica, hasta complicaciones severas como la endoftalmitis (infección intraocular), que puede producir detrimento de la visión e incluso del órgano; la hemorragia vítrea postinyección de antiangiogénico, es otra complicación inherente al tratamiento⁵.

Debido a la posibilidad de complicaciones por la cirugía de vitrectomía para la resolución de hemorragia vítrea, se debe iniciar manejo conservador mediante reposo en posición *semifowler* la mayor parte del día y de la noche, durante un mes, a fin de permitir que la sangre en el humor vítreo se desplace hacia los sectores inferiores despejando el área de visión central y al mismo tiempo se reabsorba; sin embargo, en caso de que no se resuelva o se corrobore desprendimiento de retina, se debe realizar vitrectomía para corregir tanto la hemorragia, como el desprendimiento⁶.

El pronóstico de los pacientes que desarrollan membrana neovascular es incierto, pues debido a la naturaleza de la enfermedad, se desarrolla neoformación vascular en el área central de la visión, y existe riesgo de que se genere cicatriz fibrosa, la cual pueda causar afectación a las células funcionales de la retina.

En relación a la hemorragia vítrea, ésta consiste en la presencia de sangre en la cavidad vítrea normal o por ruptura de nuevos vasos de la retina; se produce cuando la sangre atraviesa la membrana interna o

la hialoides posterior y penetra en la cavidad vítrea. Puede ser causada por el desprendimiento del vítreo y conduce a pérdida de la visión por opacidad vítrea. La hemorragia vítrea puede ser intravítrea (es decir, en las sustancias del vítreo) o retrovítrea (subhialoidea) cuando se produce en el espacio entre el vítreo y la superficie de la retina. Se trata de una indicación relativa para cirugía de vítreo, pues varios factores deben ser considerados antes de la intervención quirúrgica, entre ellos la edad del paciente, la rapidez de la progresión, la severidad de la enfermedad, la apreciación de los riesgos, los beneficios de la cirugía, la fotocoagulación con láser cuando está indicada; con frecuencia hemorragia desaparece en cuestión de días o semanas, y por lo general es posible aplicar láser inicial o complementario con o sin vitrectomía. Si la hemorragia vítrea persiste durante más de 3 meses, debe considerarse la vitrectomía⁷.

En el caso que se presenta, la paciente asistió al Hospital demandado, reportándose en nota médica del 6 de abril de 2012 mácula húmeda, ya que al realizar prueba de rejilla, la paciente veía ondulado del lado externo del ojo izquierdo y una sombra gris. Se realizó interrogatorio y exploración física, señalando ojo derecho con agudeza visual de 20/40, presión intraocular de 16 mmHg, ángulo iridocorneal grado 4, fondo de ojo con hemorragia perifoveal y líquido; se apreció alteración del campo visual con miodesopsias (percepción de cuerpos flotantes), metamorfopsias (distorsión visual del tamaño y forma de las cosas), escotoma (zona de ceguera parcial, temporal o permanente) y micropsias (percepción de los objetos más pequeños). La impresión diagnóstica fue probable membrana neovascular, solicitándose tomografía de coherencia óptica y fluorangiografía.

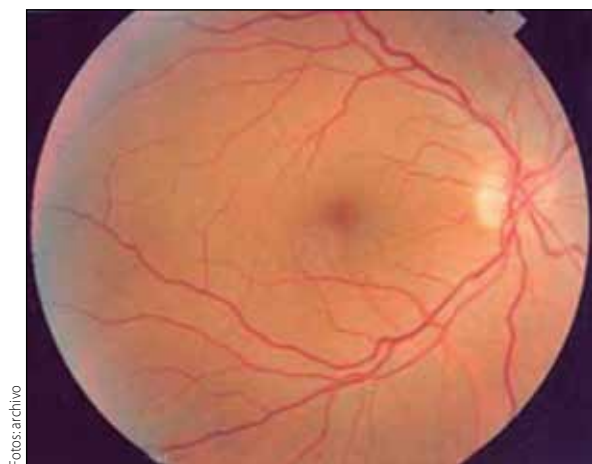
La literatura de la especialidad reporta que la membrana neovascular se caracteriza por proliferación de neovasos desde la coroides hacia la retina; sus principales síntomas son percepción de deformación de la forma de los objetos (metamorfopsias), disminución de la agudeza visual principalmente a nivel central (escotoma central), sin pérdida de la visión en la periferia del mismo ojo; la exploración del fondo de ojo permite identificar cambio en las

La forma neovascular no tratada es una de las principales causas de ceguera en adultos mayores; sin embargo, la terapia antiangiogénica con inyecciones intravítreas permite la estabilización o mejoría de la visión en la mayoría de los pacientes.

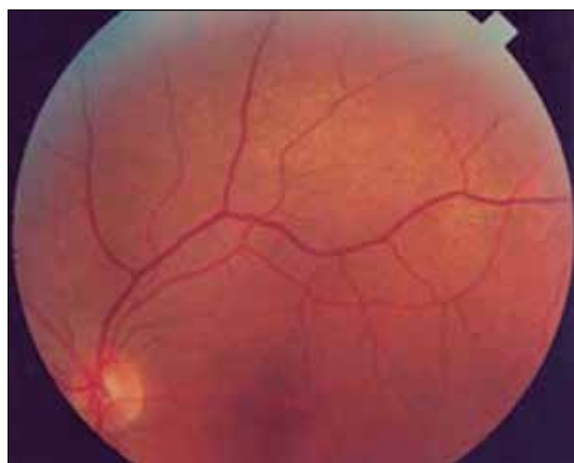
La exploración del fondo de ojo permite identificar cambios en las características normales de la retina y específicamente del área central, zona macular, caracterizados por pérdida del reflejo, modificación de la distribución del pigmento, presencia de sangre, exudados lipídicos o líquido.

características normales de la retina y específicamente de la zona macular, caracterizado por pérdida del reflejo, cambios de la distribución del pigmento, presencia de sangre, exudados lipídicos o líquido en zona macular. La sospecha clínica debe corroborarse mediante tomografía de coherencia óptica y fluorangiografía retiniana.

En ese sentido, no se observan elementos de mala práctica atribuibles al personal médico del Hospital demandado, ya que conforme al cuadro clínico de la paciente, cumplió sus obligaciones de medios de diagnóstico. En efecto, la tomografía de coherencia óptica del 7 de abril de 2012, estableció impresión diagnóstica de: edema macular quístico de ojo derecho, imagen sugerente de membrana neovascular subretiniana profunda por debajo del epitelio pigmentado ojo derecho. En la misma fecha, la angiografía de retina con fluoresceína refirió degeneración macular relacionada con la edad y neovascularización coroidea de ojo derecho. Con los citados estudios, se diagnosticó membrana neovascular en ojo derecho, considerándose necesaria la aplicación de inyección intravítrea de antiangiogénico en ojo derecho, misma que se realizó el 11 de abril de 2012. Al efecto, la nota médica del Servicio de Retina estableció que, previa asepsia y antisepsia, se aplicó bevacizumab en ojo derecho, sin complicaciones.



Fotos: archivo



La literatura de la especialidad refiere que actualmente el tratamiento para control de la membrana neovascular está enfocado a la inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial, mediante medicamentos de aplicación intraocular denominados antiangiogénicos, entre los cuales se utilizan: pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab y aflibercept.

El 20 de abril de 2012, el Servicio de Retina reportó que la paciente había presentado datos de inflamación ocular (dolor, ojo rojo y leve disminución de la agudeza visual) y sospecha de uveítis, por ello se indicó manejo a base de corticoesteroide y ciclopléjicos. Tratamiento apegado a lo que establece la *lex artis* oftalmológica.

La nota médica del Servicio de Retina del 26 de abril de 2012, reportó a la exploración oftalmológica de la paciente: ojo derecho con agudeza visual 20/40, segmento anterior sin alteraciones, segmento posterior con células (+), refiriéndose mejoría. Los diagnósticos fueron: membrana neovascular, degeneración macular relacionada con la edad de inicio temprano y uveítis posterior a la administración de bevacizumab; se indicó continuar tratamiento con prednisolona cada 2 horas, tropicamida y fenilefrina cada 8 horas, otorgándose cita para seguimiento en 2 semanas.

En el resumen clínico se mencionó que en la revisión del 26 de abril de 2012, se apreció hemorragia perifoveal, por lo que se decidió continuar con terapia antiangiogénica, realizándose aplicaciones seriadas de antiangiogénicos de abril a agosto del 2012. Esta aseveración resulta congruente con las notas médicas del Servicio de Retina de los días 2 de junio, 6 de julio y 12 de agosto de 2012, en las que se refirió aplicación de bevacizumab intravítreo en ojo derecho de manera seriada, sin complicaciones. La literatura especializada señala que una vez establecido el diagnóstico de membrana neovascular, se debe iniciar manejo con inyecciones intraoculares mensuales de terapia antiangiogénica, hasta que se logre la inactivación del proceso neovascular.

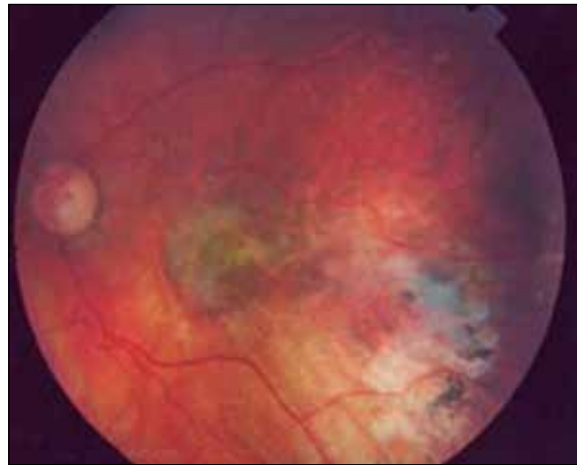
La tomografía de coherencia óptica del 3 de agosto de 2012 mostró: ojo derecho con líquido subretiniano por debajo del epitelio pigmentado, espesor macular aumentado a nivel foveal nasal

de 452 micras. Impresión diagnóstica: membrana neovascular subretiniana temporal nasal, activa en remisión. Esto indica que después de la tercera aplicación intravítrea de antiangiogénico, la membrana neovascular se encontraba en proceso de remisión.

La terapia antiangiogénica actúa contra el factor de crecimiento endotelial vascular causante de la proliferación de células endoteliales; la neovascularización y la exudación vascular, son responsables de la evolución de la membrana neovascular. La terapia antiangiogénica tiene como fin inhibir la actividad biológica del factor de crecimiento endotelial vascular, inactivando la neovascularización, y consecuentemente limitando la evolución de la membrana neovascular coroidea.

La nota médica del Servicio de Retina de 13 de septiembre de 2012 refirió aplicación de Avastín en 4 ocasiones. En la exploración física: agudeza visual de ojo derecho de 20/25. El diagnóstico fue membrana neovascular en ojo derecho, clínicamente inactiva, indicándose tomografía de coherencia óptica macular, que el 20 de septiembre de 2012 mostró: insignificante líquido por debajo del epitelio pigmentado, espesor macular foveal nasal de 325 micras, siendo la impresión diagnóstica: complejo fibrovascular temporal nasal de ojo derecho. Este estudio acredita que la membrana neovascular presentó mejoría tomográfica en comparación con el estudio previo (3 de agosto de 2012), al mostrar disminución del líquido subretiniano y reducción del espesor macular nasal foveal de 452 a 325 micras.

La siguiente nota del Servicio de Retina (18 de enero de 2013), refirió que no existía aumento de metamorfopsias (distorsión visual del tamaño y forma de las cosas); en la exploración oftalmológica reportó segmento anterior de ojo derecho con opacidad cerúlea, retina aplicada, mácula con líquido subretiniano, papila 5/10; la tomografía de coherencia óptica con disminución de líquido subretiniano. El diagnóstico fue membrana neovascular en ojo derecho inactiva, y se indicó fluorangiografía y rayos X; se dio cita a la paciente en 4 meses. Esta indicación de seguimiento considerada por el personal del demandado, coincide con lo reportado por la literatura oftalmológica, la cual establece que los pacientes con membrana neovascular inactiva requieren segui-



miento, pues existe alta posibilidad de reactivación; algunos de estos pacientes, requieren tratamiento adicional después del año. Atendiendo a lo manifestado por la paciente durante el juicio arbitral, con el tratamiento proporcionado el Hospital demandado, hasta este momento presentó muy buenos resultados, ya que su visión mejoró, pero el médico le indicó que si disminuía sería necesario nuevamente aplicación de tratamiento con bevacizumab.

Ahora bien, la paciente también refirió que, en octubre de 2014, volvió a distorsionarse la visión del ojo derecho, por lo que el día 17 de ese mes acudió a consulta de urgencias. El 21 de octubre, la revisaron en el Servicio de Retina, el médico de



Foto: archivo

manera despreocupada y superficial, le indicó que debía inyectarle nuevamente el antiangiogénico por los síntomas que le señaló.

Respecto de este punto, nota médica del Servicio de Urgencias del 18 de octubre de 2014, acreditó que la paciente presentaba metamorfopsias (distorsión visual del tamaño y forma de las cosas); en la exploración oftalmológica de ojo derecho se reportó agudeza visual de 20/200, capacidad visual sin mejoría, presión intraocular de 12 mmHg, párpado normal, córnea transparente, iris regular y reactivo, cámara anterior amplia y formada, cristalino con opacidad en cápsula anterior, retina con membrana neovascular activa, papila de 6/10. El diagnóstico fue membrana neovascular activa en ojo derecho; se solicitó fluorangiografía y se otorgó cita para el Servicio de Retina, quien en su nota del 21 de octubre de 2014, reportó exploración oftalmológica de ojo

derecho con agudeza visual de 20/200, segmento anterior normal, cristalino transparente, papila de 5/10, mácula con hemorragia subretiniana y retina aplicada; el diagnóstico fue membrana neovascular activa y se indicó aplicación intravítrea de bevacizumab en ojo derecho.

Esto demuestra que la paciente cursó con reactivación de la membrana neovascular coroidea, al presentar metamorfopsias, disminución de la agudeza visual (de 20/50 a 20/200), reportándose retina con membrana neovascular activa. Esta complicación se encuentra ampliamente descrita en la literatura oftalmológica y es un riesgo inherente al propio padecimiento; es decir, no atribuible a mala práctica médica.

Por otra parte, la literatura señala que en caso de reactivación de membrana neovascular coroidea, es necesaria la terapia antiangiogénica a dosis res-

puesta, conforme a la evolución que se debe evaluar periódicamente por hallazgos clínicos y estudios de gabinete. En ese sentido, está demostrado que el personal médico del Hospital demandado actuó con la diligencia debida para la gravedad del caso, pues ante la complicación de la paciente, indicó el tratamiento apropiado.

La aplicación de bevacizumab se efectuó el 22 de octubre de 2014, sin que se presentaran complicaciones, según lo acredita nota del Servicio de Retina. El 14 de noviembre de 2014, nota del Servicio de Retina refirió que la paciente acudió por disminución de la agudeza visual en ojo derecho, de 10 días de evolución. En la exploración física de dicho ojo se reportó agudeza visual a movimiento de manos, capacidad visual sin mejoría, presión intraocular de 12 mmHg, segmento anterior sin alteraciones, hemorragia vítrea grado 2, retina aplicada con poco detalle por hemorragia vítrea dispersa, no se localizó regma, mácula con poco detalle por hemorragia vítrea. El diagnóstico fue hemorragia vítrea grado 2 en ojo derecho; se explicó que probablemente se trataba de complicación por inyección de antiangiogénico intravítreo, se indicó posición en *semifowler* estricto, y en caso de persistir o aumentar la hemorragia vítrea se realizaría ecografía, se otorgó cita en 3 semanas. La atención que se analiza, acredita que la paciente acudió con el demandado, diagnosticándose hemorragia vítrea. La literatura oftalmológica contempla entre los riesgos derivados del tratamiento antiangiogénico, la hemorragia vítrea.

Debe precisarse que esta complicación fue advertida a la paciente por el personal médico, previamente a la realización del procedimiento, tal y como fue acreditado mediante la Carta de Consentimiento Bajo Información para la inyección intravítrea de bevacizumab, que fue firmada por la paciente, señalando que presentaba membrana neovascular, y entre los riesgos se encontraban: reacciones alérgicas, hemorragias, coágulos de sangre, infecciones, reacciones secundarias al empleo de medicamento intravítreo.

El manejo inicial de esta complicación (hemorragia vítrea grado 2) debe ser conservador, mediante reposo en posición *semifowler* la mayor parte del

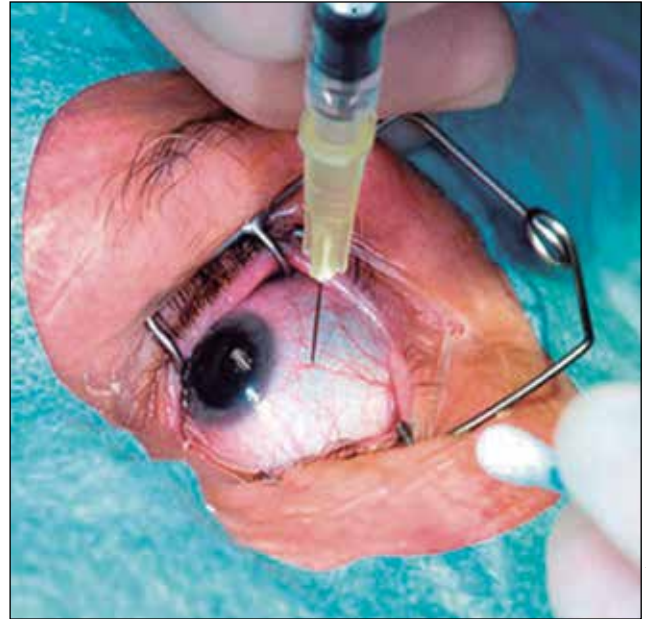


Foto: archivo

día y de la noche durante un mes, para permitir que la sangre en el humor vítreo se desplace hacia los sectores inferiores, despejando el área de visión central y al mismo tiempo se reabsorba. Cuando la hemorragia vítrea es densa y no permite visualizar la retina, se debe efectuar ultrasonido en modo B para buscar desgarros, desprendimiento de retina u otras causas que condicionen la hemorragia vítrea. En la hemorragia grado 1 y 2, el sangrado es leve, permitiendo apreciar la retina; sin embargo, en los grados 3 y 4, el sangrado va de moderado a severo y es denso, lo que no permite evaluar la retina.

Conforme a lo anterior, la hemorragia vítrea que presentó la paciente fue detectada de forma oportuna, brindándose el tratamiento correcto, pues se indicó manejo conservador al apreciarse en la exploración de fondo de ojo retina aplicada, sin desgarros, ni desprendimiento. No existía la obligación de realizar ultrasonido en modo B, pues la hemorragia vítrea era grado 2 (leve) y sí permitía visualizar la retina.

En el expediente clínico del hospital demandado hay una nota de atención prioritaria del 28 de noviembre de 2014 a las 20:30 horas, la cual demuestra que la paciente se presentó con estudio de ecografía reportando desprendimiento de retina



Establecido el diagnóstico, se debe iniciar manejo con inyecciones intraoculares mensuales de terapia antiangiogénica, hasta que se logre la inactivación del proceso neovascular. Después, es necesaria la valoración periódica, y en caso de reactivación, se deberá realizar terapia antiangiogénica a dosis respuesta. Existen riesgos derivados del tratamiento antiangiogénico, que van desde hemorragia subconjuntival, hasta complicaciones graves como la endoftalmitis, que puede producir detrimento de la visión e incluso del órgano.

en ojo derecho y comentó que era urgente la cirugía. En la exploración oftalmológica se reportó ojo derecho con agudeza visual a movimiento de manos, presión intraocular de 14 mmHg, segmento anterior normal, fondo de ojo con hemorragia vítrea grado 4. Se comentó que estaba muy aprensiva, que quería cirugía de retina, no había guardado posición *semi-fowler*, por lo que se le explicó su importancia y se indicó acudir al Servicio de Retina al día siguiente.

Los pacientes con hemorragia vítrea deben mantener determinado tiempo en observación antes de realizar cirugía de vitrectomía: 10 semanas cuando en el ultrasonido no exista desgarros retinianos, 2 semanas si se aprecian desgarros y 1 semana cuando el ultrasonido reporta desprendimiento de retina. En este caso, la nota de atención del demandado y lo reportado por la literatura de la especialidad,

permiten tener por demostrado, que durante la atención a cargo del personal del Servicio de Urgencias Oftalmológicas, no existieron irregularidades, pues el diagnóstico ultrasonográfico de desprendimiento de retina se efectuó el 26 de noviembre de 2014, es decir, 2 días previos a la consulta, por lo que la paciente debía mantenerse en período de observación antes de realizar la vitrectomía. No obstante, para su valoración integral, fue referida al Servicio de Retina a fin de determinar si efectivamente existía desprendimiento de retina, si el sangrado se debía a dicho desprendimiento y, en su caso, valorar la necesidad de tratamiento quirúrgico. Es importante mencionar, que la paciente no atendió la indicación que recibió del personal del Servicio de Urgencias Oftalmológicas, consistente en acudir al siguiente día para su valoración al Servicio de Retina, lo cual era fundamental, pues de confirmarse el desprendimiento de retina y que éste contribuyera a la hemorragia, se debía valorar la realización de vitrectomía, una vez agotado el periodo de observación. Sin embargo, la paciente voluntariamente abandonó la atención del demandado, con lo cual inhibió al personal especializado para continuar su estudio oftalmológico.

La paciente refirió que ante la desconfianza y su desesperación por la incertidumbre de perder la visión del ojo, recurrió con otro oftalmólogo, quien informó que era necesario y urgente realizar vitrectomía, porque la hemorragia impedía hacer un diagnóstico preciso y para evitar daño mayor en caso de que hubiera desprendimiento de retina, realizándole la vitrectomía el 9 de diciembre del 2014. Para demostrar este hecho, la paciente exhibió el informe oftalmológico, el cual confirma que recibió atención médica, sin embargo, no aporta elementos que demuestren mala práctica del hospital demandado.

En efecto, durante la atención otorgada por el oftalmólogo, se reportó capacidad visual en ojo derecho de percepción de movimiento de manos, en la exploración de fondo de ojo se apreció hemorragia vítrea grado 4, el reporte de ecografía indicó hemorragia vítrea y datos compatibles con probable desprendimiento de retina, por lo que el 9 de diciembre de 2014 realizó vitrectomía, sin complicaciones, con

hallazgos transoperatorios de hemorragia vítrea, hemorragia subretiniana y posible desprendimiento de epitelio pigmentario de la retina en región macular. La evolución postoperatoria fue satisfactoria, presentando mejoría visual de ojo derecho de 20/150.

Esto demuestra que ante la hemorragia vítrea y el ultrasonido con datos compatibles de desprendimiento de retina, el oftalmólogo estimó necesario efectuar vitrectomía para evitar mayor daño, en caso de que la retina estuviera desprendida. Sin embargo, se debe aclarar, que dicha atención no fue generada por mala práctica del personal médico del demandado, pues atendiendo a las circunstancias de modo, tiempo y lugar en que brindó su atención, demostró haber cumplido las obligaciones de medios de diagnóstico y tratamiento que el cuadro clínico requería.

En este caso, la paciente presentó hallazgos transoperatorios de hemorragia vítrea, hemorragia subretiniana y posible desprendimiento de epitelio pigmentario de la retina en región macular. Como se ha mencionado en líneas precedentes, la hemorragia vítrea es un riesgo inherente a la inyección intravítrea; empero la hemorragia subretiniana y el desprendimiento de epitelio pigmentado de la retina en región macular es derivado de la patología de base de la paciente (membrana neovascular), esta consideración es fundamental, pues como se analizará en adelante, la disminución en la capacidad visual de esta paciente, precisamente se encuentra relacionada con la membrana neovascular, es decir, con la enfermedad de base.

La paciente también refirió que la recuperación fue muy dura, incluso a causa de una gran cicatriz que el láser dejó, ha perdido bastante visibilidad del ojo derecho a pesar de que al quitarse el parche 2 días después, veía mejor que ahora, pero al ir formándose la cicatriz y creciendo, ha perdido casi toda la vista central del ojo derecho. Al notar que no recuperaba la visión, regresó al hospital demandado.

Respecto de esta atención subsecuente, el hospital presentó resumen clínico del Servicio de Retina, en el que se reporta que la paciente acudió a valoración el 28 de enero de 2015, presentando a la exploración oftalmológica de ojo derecho: agudeza visual de 20/800, con estenopeico 20/400,

presión intraocular de 14 mmHg, párpado normal, conjuntiva normal, córnea transparente, iris regular y reactivo, cristalino transparente, papila 5/10, mácula con cicatriz y hemorragia subretiniana, retina aplicada con huellas de fotocoagulación inferior, integrándose diagnóstico: postoperada de vitrectomía de ojo derecho, degeneración macular relacionada con la edad y cicatriz subretiniana en ojo derecho; se solicitaron estudios y se indicó aplicación intraocular de ranibizumab, la cual se efectuó en 2 ocasiones.

Respecto al diagnóstico de degeneración macular relacionada con la edad, la literatura oftalmológica establece que se trata de una enfermedad progresiva y degenerativa, existiendo 2 variantes: no vascular o atrófica y neovascular o húmeda. La variedad neovascular, se caracteriza por desarrollo de neovasos que se extienden debajo de la retina afectando la zona macular, siendo posible que estos vasos presenten pérdidas, causen hemorragias subretinianas y desprendimientos de retina exudativos, hemorrágicos o ambos. El tratamiento consiste en terapia angiogénica con ranibizumab o fotocoagulación.

Valorada la atención subsecuente del demandado, así también, lo dispuesto por la literatura especializada, no se aprecian elementos de mala práctica atribuibles al demandado, contrario a ello, se demuestra que su personal retomó el estudio de la paciente, otorgando el tratamiento debido para la degeneración macular relacionada con la edad, el cual consiste en administración intraocular de ranibizumab.

Es importante puntualizar que en el momento en que el demandado retomó la atención, la paciente presentaba cicatriz en zona macular, resultado del desprendimiento pigmentario y de la fotocoagulación que ameritó, lo cual desafortunadamente condicionó alteración de la agudeza visual, proporcional a la extensión de la cicatriz (20/800). Afectación que no se puede atribuir al personal médico. Se insiste, la hemorragia vítrea que presentó la paciente fue un riesgo inherente a la inyección intravítrea de Avastín, y la disminución de agudeza visual derivó de la cicatriz macular secundaria al desprendimiento pigmentario macular y fotocoagulación.

Reflexiones sobre bioética en el primer nivel de atención médica

Boletín de Información Clínica Terapéutica de la ANMM



Foto: Nevit Dilmien

“El ser humano es para el ser humano”.

SENECA

El ejercicio de la medicina en el consultorio, la que da el médico general, el médico familiar al “paciente común”, se ha catalogado como una práctica profesional sencilla, sin complicaciones, que ve, sí, un gran volumen de asuntos triviales, de situaciones de salud poco demandantes; hay quien lo llega a considerar como una práctica simple y de rutina, he aquí un caso:

“Esther recientemente ha cumplido 79 años de edad, es originaria de Apan, Hidalgo, desde su ablactación ingirió pulque como parte importante de su dieta, cocinó con carbón durante 35 años, curso 3 años de primaria, tuvo 12 hijos y vive actualmente con

la familia de 2 de ellos. Es diabética e hipertensa desde hace más de 20 años, ha tenido múltiples cuadros infecciosos de vías urinarias y acude a la consulta por sexta ocasión en los últimos 3 meses, con descompensación de su diabetes y de su hipertensión con edema generalizado y oliguria [...] Los diagnósticos del expediente son cirrosis hepática, hipertensión arterial, diabetes mellitus, neumopatía, insuficiencia renal crónica, todo ello en un entorno social y económico desfavorable”.

Cómo considerar la aplicación de la bioética en este caso partiendo de que:

- Lo ético en la toma de decisiones en el consultorio del médico es la aplicación correcta de las evidencias científicas en la solución del problema por el cual es consultado por el paciente, por lo que cualquier intervención en contra de ello altera la conducta ética.
- Es ético que el médico aplique las habilidades que le permitan reconocer el entorno social, cultural y económico del paciente, para que las medidas en pro de su salud puedan ser debidamente ejecutadas o aplicables, lo que incluye la capacidad de adquisición de la prescripción, la fidelidad

Academia Nacional de Medicina. Reflexiones sobre bioética en el primer nivel de atención médica. 2014;23(4):5-7.

Los artículos publicados en el *Boletín de Información Clínica Terapéutica* son fruto de la labor de los integrantes del Comité, por ello no tienen autoría personal ni referencias bibliográficas.

La bioética obliga a la aplicación de los principios de no maleficencia y beneficencia, que también se relacionan con la equidad de los bienes y servicios, su accesibilidad y la igualdad de trato, todo ello encaminado a devolver o proteger la salud, realizar el cuidado del paciente dentro de lo señalado en las buenas prácticas de la medicina, velando por la continuidad en los preceptos encaminados a la obtención o recuperación de la salud.

en el seguimiento de las indicaciones dietéticas y el ejercicio, entre otras recomendaciones.

- Es ético que el médico le de seguimiento puntual al padecimiento de cada uno de los pacientes, evitando el libre albedrío a través de los mecanismos al alcance de ambos, para evitar la progresión del padecimiento que nos ocupa.
- Es ético que el médico reciba una justa retribución a la prestación de sus servicios acorde a las condiciones en que estos sean prestados (institucionales o privados)

Ante el panorama antes expuesto, se pueden entretener varias consideraciones en relación al comportamiento ético del médico, las cuales como ya se señaló, se han enfocado más a aquel que trabaja en sistemas organizados y en hospitales. Sin embargo, como se ha destacado arriba, los problemas que pueden condicionar una mala decisión y con ello una falla ética son factibles, al igual que en cualquier nivel de la atención médica, de ahí que es conveniente reconsiderar los conceptos que rigen a la práctica médica actual y con ello crear un entorno que permita una seria reflexión al ejercicio profesional.

Iniciemos con algunas definiciones:

- La ética es la rama de la filosofía que estudia la moral del hombre en sociedad.
- La moral es un conjunto de creencias, costumbres, valores y normas de una persona o de un grupo social, que funciona como una guía para obrar.

Es decir, la moral orienta acerca de qué acciones son correctas (buenas) y cuáles son incorrectas (malas). (Más información en: definición de moral, qué es, significado y concepto, disponible en: <http://definicion.de/moral/#ixzz2By8m0ji4>).

- Bioética es el estudio sistemático de la conducta humana en el ámbito de las ciencias de la vida y de la salud, a la luz de los valores y principios morales.
- Deontología, como la describe Ignacio Chávez, es la ciencia de nuestros deberes, como la norma de nuestra conducta como médicos, no es algo fijo, inmutable, ni tiene vigencia por sí sola.
- El principio de no maleficencia, propuesto desde el juramento hipocrático, señala la prohibición de causar daño intencionadamente a los demás. (Más información sobre el principio de no maleficencia en la Bioética en: Suite101.net <http://suite101.net/article/el-principio-de-no-maleficencia-en-la-bioetica-a18091#ixzz2By7CGERl>).
- Finalmente, el principio de beneficencia postula no hacer daño y acrecentar al máximo los beneficios, disminuyendo los daños posibles.

Es conveniente hacer algunas consideraciones que expliquen el sentido que se quiere dar al presente trabajo, enfocando los términos ya definidos en el ámbito médico y centrando la atención primaria del paciente.

Realicemos un breve análisis relacionado con los principios de maleficencia y beneficencia, que con facilidad pueden causar confusión dado que sus límites son estrechos y en ocasiones se entrelazan.

La aplicación de este principio (maleficencia) sería muy sencilla. Sin embargo, la vida real muestra que, con frecuencia, nuestros actos producen efectos buenos y efectos malos. Beuachamp y Childress citan dos ejemplos para ilustrar esta situación: “una mujer embarazada padece un cáncer de cuello uterino. Para salvarle la vida, es preciso practicarle una histerectomía, pero el feto morirá”. Otro caso sería el de “una mujer embarazada, con una importante cardiopatía, que corre el riesgo de morir si decide llevar a término su embarazo”. Como se observa, el principio de no maleficencia puede entrar frecuentemente en conflicto con la aplicación del principio



Foto: Blue Octane

de beneficencia. Cabe preguntarse entonces cómo debe actuarse en estos casos y si se debe realizar un balance entre daños y beneficios para una toma de decisión.

Por otro lado, se ha considerado a la ética como una rama de la filosofía que se ocupa del estudio racional de la moral, la virtud, el deber, la felicidad y el buen vivir. La ética estudia que es lo moral en la vida cotidiana, constituye una reflexión sobre el hecho moral. La ética requiere de reflexión y de argumentación de los valores generales de los seres humanos que viven en sociedad (según <https://es.wikipedia.org/wiki/Ética>; fecha de consulta: 10 de septiembre).

Es importante ampliar el concepto de bioética y más aún de la bioética médica. Torres Valadez asegura que “de las aplicaciones de la biología y de la medicina nació la necesidad de respetar al ser humano como persona perteneciente a la especie humana y ante el peligro de una práctica inadecuada de aquellas y con la amalgama de la ética,

se dio el nacimiento de la bioética, que estudia las relaciones de la ciencia y la filosofía conjuntando la deontología, la ética y la vida de los seres en su conducta y en su medio ambiente, teniendo por objeto primordial evitar vejaciones a la dignidad humana” (Gaceta Médica de México 2004, NTGM).

Partiendo de los cambios generados desde hace mas tres décadas a la fecha, que incluyen al pensamiento, ideas, valores, alcances de la salud, al concepto de la vida y la muerte y que éstos no son uniformes, son discutibles y, lo más común, poco compartidos por todos, se deduce que es quizás por ello que una ciencia como la bioética, que confronta los hechos con los valores, que está relacionada para evitar las vejaciones a la dignidad humana, es la que marca rumbo para ayudar a nuestros semejantes desde las ciencias de la salud, que es la manera de abordar problemas éticos multifacéticos y cambiantes, y que están mas allá de la ética médica.



Foto: Peter Crouch

Utilizando el texto de Treviño García Manzo “no se debe desconocer la importancia del código moral múltiple que se incluye dentro de la bioética, que no solamente afecta al ámbito de los médicos, también afecta el actuar del personal que trabaja con el médico (enfermeras, químicos biólogos e ingenieros, por destacar algunos)” (Gaceta Médica de México 2004, NTGM).

Como ya se señaló al principio de este trabajo, el modelo de relación médico-paciente en el nivel de atención médica primaria genera dilemas éticos frecuentes y serios, que tienen como principio la incapacidad para dar continuidad, para establecer una mejor relación con el paciente y la familia y lograr las capacidades para realizar intervenciones en salud, dentro del marco de la dignidad, cultura y capacidades del paciente.

El ámbito donde se desenvuelve el médico es com-

plejo debido a múltiples circunstancias entre las que se incluye: el ambiente laboral, las limitaciones institucionales, las necesidades personales, su cultura, idiosincrasia, la mercadotecnia de las casas comerciales, de la industria farmacéutica, los sistemas de información electrónica a los que tienen acceso y los múltiples códigos de ética existentes, entre otros factores; esta complejidad invita a una reflexión, a profundizar en estos temas cambiantes y de actualidad permanente.

Es conveniente recordar que los códigos de ética y de bioética son una guía para el ejercicio profesional, con el fin de resolver diferencias o apoyar en la toma de decisiones frente a los dilemas del médico y del paciente en asuntos de alta complejidad, sin embargo, no son más poderosos que un buen juicio aplicado con mesura, seriedad y apoyado en la experiencia y los principios de no maleficencia y sí beneficencia.

Por ello consideramos que el objetivo de la bioética es promover las prácticas prudentes y responsables aceptando la posibilidad de que el otro puede tener la razón, manteniendo la mente abierta en la libertad de conciencia, reconociendo que las leyes pueden no ser aplicables a todos los casos médicos, por el contrario, sí obliga a todos los médicos la aplicación de los principios de no maleficencia y beneficencia, donde habrá que evitar a alguien un riesgo innecesario (negligencia, impericia, imprudencia, y la inobservancia de las normas o reglamentos que nos rigen), también se relacionan con la equidad de los bienes y servicios, la accesibilidad a los mismos y la igualdad de trato, todo ello encaminado a devolver o proteger la salud, realizar el cuidado del paciente dentro de lo señalado en las buenas prácticas de la medicina, velando adicionalmente por la continuidad en los preceptos encaminados a la obtención o recuperación de la salud. Se trata, al repasar estos conceptos y aclaraciones a los mismos, que los profesionales sean conscientes, que puedan encarar la toma de decisiones y de sus repercusiones bajo un buen juicio, para que éstas sean en las más de las veces correctas, que sean responsables de sus consecuencias y se tenga la capacidad de aceptar y corregir las otras ocasiones donde se obró en forma equivocada. ●

CRISPR, el sueño divino hecho realidad

Fernando López Casillas^a

Foto: cortesía del autor



Desde hace mucho tiempo, los humanos han contado con las herramientas necesarias para hacer de este mundo un lugar mejor. Ahí donde el amor, la compasión, el altruismo y la justicia han fracasado, la manipulación genética no triunfará.

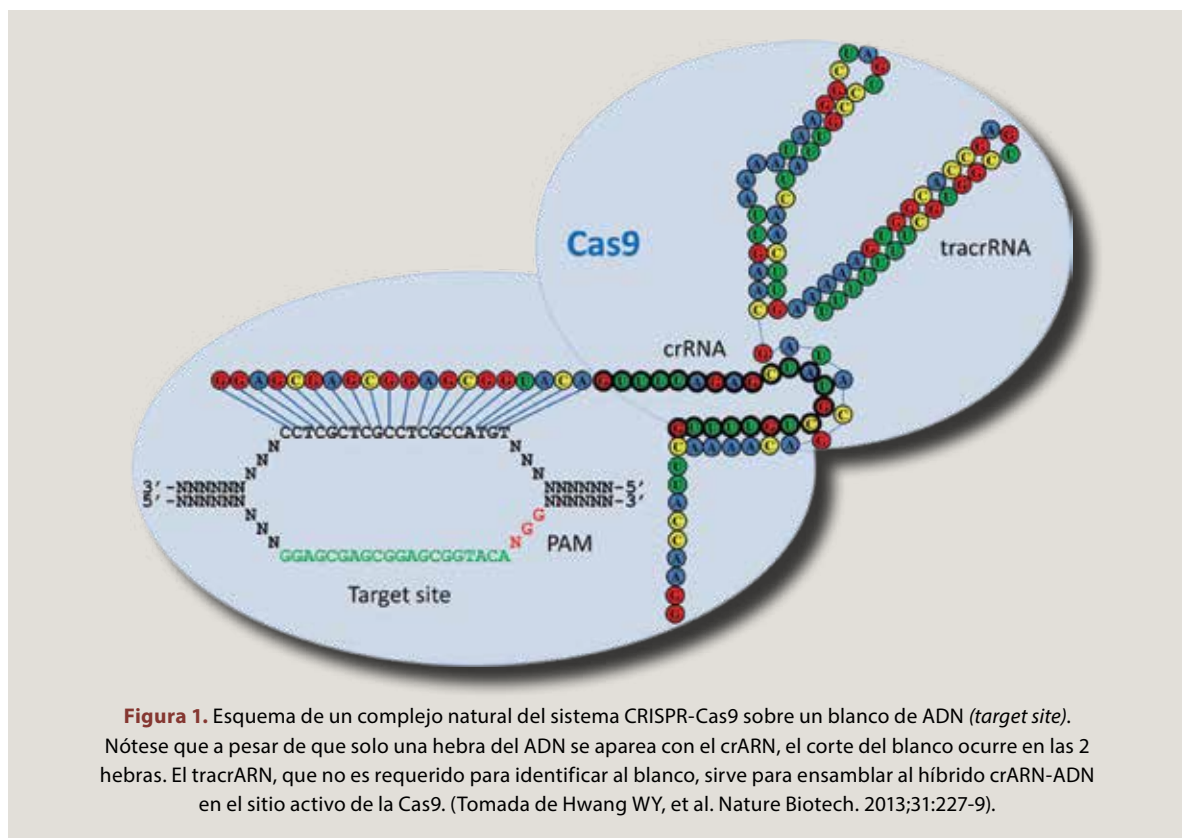
GINA MARANTO,

LA BÚSQUEDA DE LA PERFECCIÓN: EL CAMINO PARA
ENGENDRAR MEJORES SERES HUMANOS

Hoy en “Desde la trinchera de las ciencias básicas” reseñaré un tema que ha ganado tanta prominencia que seguramente en poco tiempo será objeto de un Premio Nobel; por lo pronto, acaba de ganar el Premio Príncipe de Asturias 2015 que otorga España (http://elpais.com/elpais/2015/05/28/ciencia/1432807151_067613.html). El tema al que me refiero tiene un críptico nombre derivado de sus orígenes bacterianos: *clustered regularly interspaced short palindromic repeat* (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas a intervalos regulares) o, simplemente, CRISPR. Este nombre se refiere a un locus del cromosoma bacteriano en donde residen unos genes que están a la altura del fuego de Prometeo,

pues con ellos se ha creado una poderosa herramienta que permite manipular el ácido desoxirribonucleico (ADN o DNA, por sus siglas en inglés) de cualquier organismo vivo sobre nuestra planeta. El nombre CRISPR identifica ahora a una técnica o herramienta con la que se logran cambios específicos en los genomas y que ha funcionado exitosamente en diversos organismos, incluyendo recientemente cigotos humanos^{1,2}. El CRISPR tuvo sus orígenes en investigaciones de ciencia básica que tal vez a algunos les hubiesen parecido ociosas, oscuras e irrelevantes. Al estudiar ciertos genes bacterianos enigmáticos, se encontró que el locus CRISPR aloja los engranajes de un sistema de defensa que, funcionalmente hablando, equivale a la “inmunidad adquirida” en animales. Es decir, que los “sencillos” organismos procariontes también tienen manera de “inmunizarse” contra reinfecciones por bacteriófagos con los que ya habían estado en contacto³. Esta defensa está mediada por los genes del locus CRISPR, el cual está compuesto por el precursor de un ácido ribonucleico (ARN o RNA, por sus siglas en inglés) largo que es procesado en sus componentes maduros funcionales, los ARN cortos llamados crARN y tracrARN y por genes asociados “Cas” (CRISPR-associated).

^aInstituto de Fisiología Celular. UNAM. México, DF.



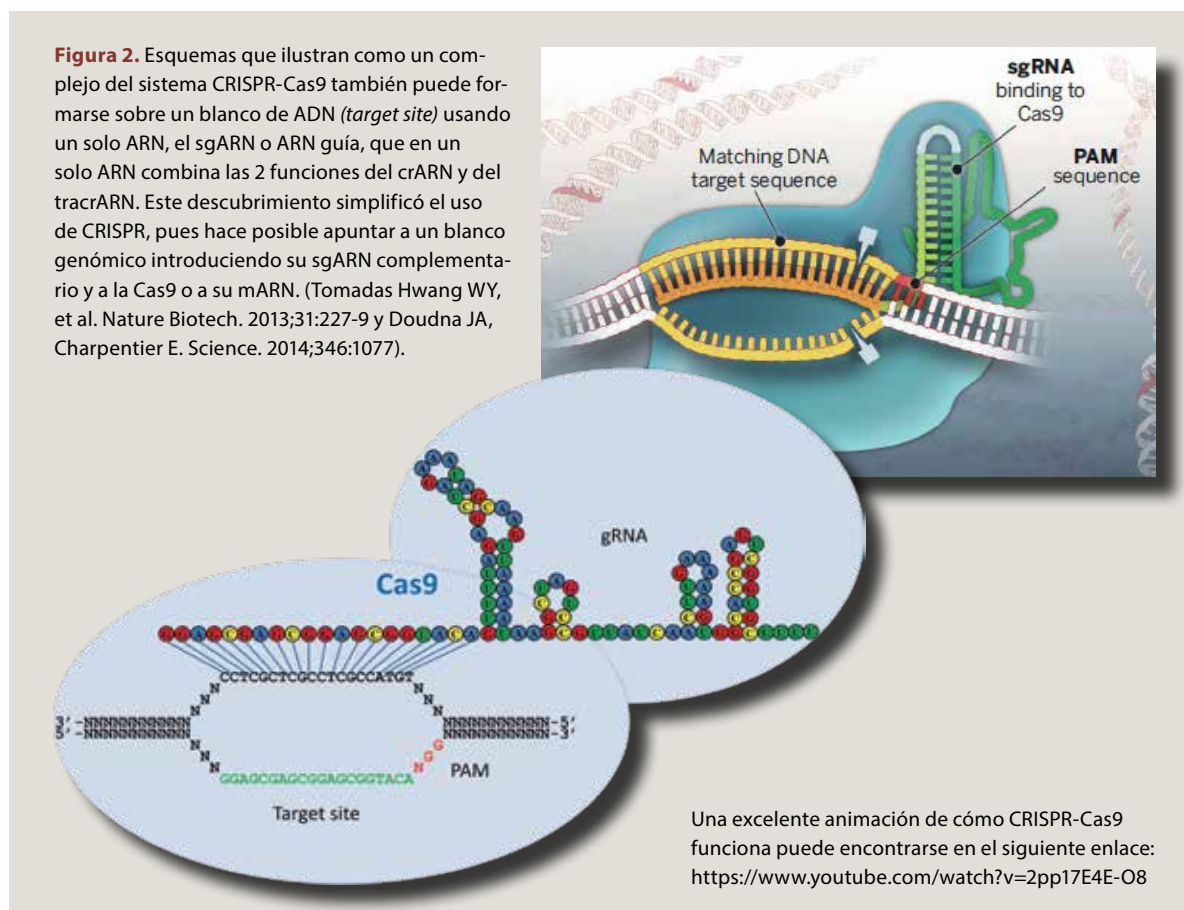
El locus CRISPR funciona como un “archivo” de segmentos de ADN tomados del genoma de los fagos que previamente habían infectado a la bacteria. Los genes asociados (Cas) son fundamentales en su operación pues generan las proteínas involucradas en la creación del archivo. Sin embargo, la estrella del elenco es la Cas9 (CRISPR-associated 9), la endonucleasa que destruye al ADN del bacteriófago re infectante, aunque ella por sí sola sea incapaz de actuar. La especificidad del sistema la proporcionan los crARN que reconocen, por apareamiento de bases, a las secuencias nucleotídicas del ADN de un bacteriófago re infectante. Junto con el tracrARN, cada crARN apareado a su ADN blanco, forma un complejo con la Cas9 que corta al ADN blanco^{4,5}.

La forma activa de la endonucleasa Cas9, solo existe cuando está en un complejo con el ADN, su crARN y un tracrARN, de ahí que no corta otros ADN de manera aleatoria. El esquema de la **figura 1**, enfatiza que los ácidos nucleicos de este complejo

se hibridan por complementariedad de bases, lo cual explica la especificidad del sitio de corte. Este corte ocurre precisamente dentro de las bases apareadas en el híbrido ADN-ARN y en la hebra complementaria al ADN apareado. De ahí que en el complejo activo, la endonucleasa Cas9 (contorno azul en las **figuras 1 y 2**) corta ambas hebras del ADN blanco inhabilitando al fago re infectante. Esta situación, que ocurre en la naturaleza, ha sido simplificada y adaptada para su uso en prácticamente cualquier célula viviente gracias al trabajo de Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier⁶, ganadoras del premio Princesa de Asturias. Ellas diseñaron y conjuntaron en un solo ARN, llamado sgARN (*single guide RNA*, o ARN guía), las funciones de los crARN y tracrARN.

El sgARN dirige a la Cas9 hacia su blanco, con la misma precisión que lo harían los crARN y tracrARN de la bacteria^{4,6}. Para obtener un sgARN con especificidad contra un blanco genómico (ADN) de elección, simplemente hay que diseñarlos con

Figura 2. Esquemas que ilustran como un complejo del sistema CRISPR-Cas9 también puede formarse sobre un blanco de ADN (*target site*) usando un solo ARN, el sgARN o ARN guía, que en un solo ARN combina las 2 funciones del crARN y del tracrARN. Este descubrimiento simplificó el uso de CRISPR, pues hace posible apuntar a un blanco genómico introduciendo su sgARN complementario y a la Cas9 o a su mARN. (Tomadas Hwang WY, et al. Nature Biotech. 2013;31:227-9 y Doudna JA, Charpentier E. Science. 2014;346:1077).



complementariedad (según las reglas de Watson y Crick) de bases (**figura 2**). Al introducir el sgARN y la Cas9 al núcleo de un eucariote donde resida el ADN blanco, este será cortado en ambas hebras, generando un *double stranded break* (DSB). Usualmente este tipo de cortes son reparados, de manera imprecisa, por un sistema denominado *non-homologous end-joining* (NHEJ). La inherente falta de precisión del NHEJ ocasiona que, durante la reparación, el ADN sufra inserciones o deleciones de bases (*indels*) alrededor del DBS. De esta manera, el ADN blanco sufre mutaciones que, dependiendo de su naturaleza, ocasionan la pérdida de función del ADN blanco, por ejemplo, por la pérdida del marco de traducción en un exón codificante (ver ejemplo en **figura 3**).

Generar mutaciones tipo *indel* sobre un gene (ADN blanco) específico puede usarse para modificar alguna estructura o función celular en par-

ticular, es decir para modificar el fenotipo de un organismo. CRISPR-Cas ha demostrado funcionar de esta manera en todos los organismos en que ha sido probado. Un ejemplo “viejo”, publicado en agosto de 2013⁷, demuestra a simple vista la inactivación del gene de la tirosinasa en el pez cebra. Este gene codifica a una enzima de la vía de síntesis de la melanina, el pigmento que le da al embrión de estos peces su patrón de manchas característico (**figura 4a**), de ahí que un pez carente de este gene debería ser albino.

Este experimento se hizo co-inyectando embriones del pez cebra con un sgARN complementario al gene de tirosinasa junto con un mARN que se traduce en la proteína Cas9. Muchos de los embriones inyectados resultaron con algún grado de albinismo, en algunos de ellos casi completo, indicando que ambos alelos del gene fueron inactivados muy temprano durante la embriogénesis (**figura**

ACTGGACAGCAGCGTTTGGACTGGAGGACTTCTG	Reference
ACTGGACAGCAGCGTTTGGAGaagtctgctggagagacgagctgaagagctggaggaagaag	+64 (-17, +81)
ACTGGACAGCAGCGTTTGGACTGGAGGACTTCTCgggggaactgctagaggtgcagagtggg	+54 (-4, +58)
ACTGGACAGCAGCGTTTGGACTGGAGGACTTCTGtcagactcAGGTGCAGACTCGGGGGAAC	+5 (-3, +8)
ACTGGACAGCAGCGTTTGGACTGGAGGACTTCTGG--AGGTGCAGACTCGGGGGAAGTCTG	-2
ACTGGACAGCAGCGTTTGGACTGGAGGACTTCTG-----GTGCAGACTCGGGGGAAGTCTG	-5
ACTGGACAGCAGCGTTTGGACTGGAGGACTTCTGG-----TGCAGACTCGGGGGAAGTCTG	-5
ACTGGACAGCAGCGTTTGGACTGGAGGACTTCTGGG-----GCAGACTCGGGGGAAGTCTG	-5
ACTGGACAGCAGCGTTTGGACTGGAGGACTT-----GCAGACTCGGGGGAAGTCTG	-10 [x3]
ACTGGACAGCAGCGTTTGGACTGGAGGACT-----GACTCGGGGGAAGTCTG	-14
ACTGGACAGCAGCGTTTGGACTGGAG-----GACTCGGGGGAAGTCTG	-18
ACTGGACc-----GAGGTGCAGACTCGGGGGAAGTCTG	-28 (-29, +1)
ACTGG-----GGGGAGGTGCAGACTCGGGGGAAGTCTG	-28
ACTGGACAGCAGCGTTTGGAGaagt-----CTGCTG	-31 (-36, +5)
ACTGGACAGCAGCGTTTGGACTGGAGGACTTCT-----	-77 [x2]

Figura 3. Las secuencias nucleotídicas alrededor del sitio blanco del sgARN para la tirosinasa usado en el experimento de la figura 4b, muestran los distintos tipos de *indels* (inserciones o deleciones) obtenidos. La línea superior (reference) es la secuencia silvestre y en sombreado gris y rosa se destaca la secuencia de apareamiento con el sgARN. Nótese la gran variedad de mutaciones afectan al gene silvestre, las bases rojas minúsculas son las inserciones y las deleciones se indican como guiones. (Tomado de Jao, et al. PNAS. 2013;110:13904-9).

4b). Secuenciando genomas de diversos embriones sometidos a este tratamiento se obtuvo la confirmación de que este fenotipo se debió a la generación de mutaciones alrededor del ADN blanco del ARN guía (**figura 3**).

Este trabajo demostró la factibilidad de identificar y de modificar un sitio preciso de un genoma mediante el sistema CRISPR-Cas9. Considerando el gran tamaño que los genomas suelen tener y la facilidad con que se hizo, esto es un logro formidable. Si pensamos en que así como se llevó a cabo con el pez cebra, se puede hacer con cualquier organismo viviente, empezamos a comprender el gran poder de CRISPR-Cas.

Sin embargo, esto es solo es una de la muchas aplicaciones que los científicos ya han encontrado para CRISPR. En la **figura 5** se ilustran varias modificaciones que se han hecho a la Cas9 para que, sin perder su capacidad de reconocer (junto con un sgARN) una secuencia blanco de ADN, hagan otras cosas sobre él. Por ejemplo, introduciendo mutaciones de un solo aminoácido, se han inactivado cada uno de los 2 sitios activos endonucleolíticos de la enzima silvestre, dejando versiones de Cas9 que solo cortan una hebra del ADN (**figura 5a**), ya sea la apareada al sgARN o la que queda libre. Estas

Cas9 que solo cortan una cadena se denominan *nickases* es decir que no rompen la doble hélice, solo le introducen un *nick* (rompen un enlace fosfodiéster) en una hebra. Su utilidad reside en que, usadas en combinación, pueden crear dos *nicks* en relativa cercanía, pero en cadenas distintas (**figura 5b**). Esto redundo en mayor precisión y especificidad del sitio de corte, disminuyendo la posibilidad de cortar regiones del ADN errónea o aleatoriamente (cortes fuera del blanco [*off-target*]).

Además de esta gran ventaja, al usar dos nickasas se genera un tipo de daño en el ADN que puede ser reparado por recombinación homóloga, un sistema que es mucho más preciso que el NHEJ que repara los DSB, pues usa el alelo intacto como molde para la reparación. Esto se ha aprovechado para insertar fragmentos de ADN exógenos en el sitio reparado, creando con ello versiones transgénicas del ADN blanco. Esta nueva manera de hacer organismos transgénicos es mucho mas fácil y eficiente que las que se han utilizado durante años y con técnicas anteriores.

Ahora imaginemos una Cas9 que tenga mutados sus 2 sitios nucleolíticos, esta versión estaría “muerta” respecto a su capacidad para romper el ADN, pero si se preserva su capacidad de unirse al



Foto: cortesía del autor

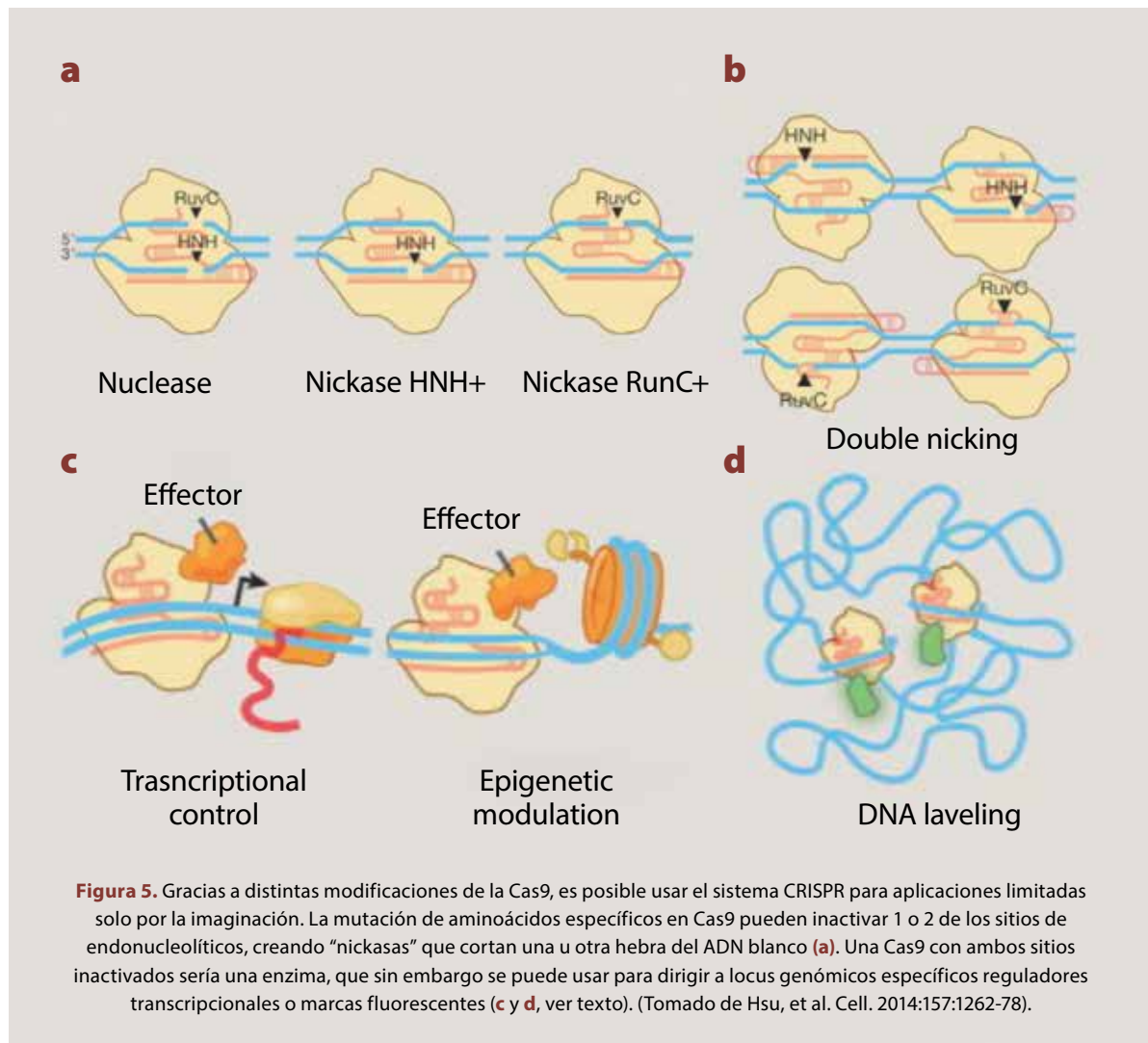
Figura 4. Embriones silvestres de pez cebra recién fertilizados (estadio embrionario de una célula) se inyectaron con un mARN que codifica a la endonucleasa Cas9 y con un sgARN específico para la tirosinasa (**b**) o con un sgARN control negativo (**a**). Las fotos muestran el aspecto que tenían a las 48 horas de desarrollo. Nótese, la falta de pigmentación en los embriones en que se mutó el gene de la tirosinasa. (Tomado de Jao, et al. PNAS. 2013;110:13904-9).

sitio blanco (junto con el sgARN adecuado), entonces se puede usar para “marcar” o ubicar muy específicamente un sitio del genoma. Si esta “Cas9 muerta” se fusiona con una proteína reguladora de la transcripción (“efector” en la **figura 5c**) o con una proteína fluorescente (**figura 5d**), entonces se convierte, respectivamente, en un inédito factor transcripcional para activar o reprimir la expresión de genes específicos, o en un “faro” para ubicar por microscopía el locus blanco en el interior del núcleo celular.

Al llegar a este punto espero haber convencido al lector de que, gracias a la precisión del CRISPR-Cas, es posible implementar estrategias no solo para mutar ADN, sino también para lograr otras modificaciones tales como insertar o remover fragmentos completos de ADN en alelos específicos del genoma. Esto abre la puerta para que, en un futuro muy cercano, sea posible sintetizar genomas con secuencias específicas, distintas a las silvestres.

Si esto se logra, tendremos la posibilidad de reparar genes mutantes causantes de enfermedades hereditarias que hoy son incurables. En ese caso, CRISPR representaría una verdadera “medicina molecular” que haría posibles todas las promesas, hasta ahora incumplidas, de la terapia génica.

Sin embargo, como cualquier otro fuego de Prometeo que la ciencia haya entregado al ser humano, no hay duda de que el poder casi “divino” del CRISPR podría usarse con fines positivos o negativos. Existe el riesgo fundado de que el CRISPR sea usado para hacer modificaciones que vayan mas allá de la terapia génica, en un intento de hacer ingeniería genética con fines eugenésicos. Esto ha causado que muchos científicos hayan alertado al público sobre este uso éticamente reprochable y hayan propuesto una moratoria de la aplicación del CRISPR en humanos (http://www.nytimes.com/2015/03/20/science/biologists-call-for-halt-to-gene-editing-technique-in-humans.html?_r=0).



La decisión de cómo usar este portentoso descubrimiento es responsabilidad de la humanidad, idealmente toda ella de una manera informada y ética. Solo recordemos, parafraseando a Maranto, que si se trata de construir un mundo y una sociedad mejor, los humanos desde hace años tenemos ya los medios necesarios; "en donde el amor, la compasión, el altruismo y la justicia han fallado, la manipulación genética tampoco tendrá éxito". ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and Applications of CRISPR-Cas9 for Genome Engineering. Cell. 2014;157:1262-78.
2. Liang P, Xu Y, Zhang X, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes. Protein Cell. 2015;6:363-72.
3. Wiedenheft B, Sternberg SH, Doudna JA. RNA-guided genetic silencing systems in bacteria and archaea. Nature. 2012;482:331-8.
4. Hwang WY, Fu Y, Reyon D, Maeder ML, Tsai SQ, Sander JD, et al. Efficient genome editing in zebrafish using a CRISPR-Cas system. Nature biotechnol. 2013;31(3):227-9.
5. Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. Science. 2014;346:1077.
6. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. Science. 2012;337(6096):816-821.
7. Jao LE, Wente SR, Chen W. Efficient multiplex biallelic zebrafish genome editing using a CRISPR nuclease system. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(34):13904-9.

La escultura como diagnóstico

Rafael Álvarez Cordero



Cabeza con parálisis facial, Nicolás Gerhaert von Lynden (1467).

Las enfermedades de todo tipo han tenido a lo largo de la historia una interpretación muy peculiar, algunas han sido atribuidas a pecados cometidos, a la ira de los dioses o a presagios de acontecimientos benéficos o desfavorables.

En el caso de la parálisis del nervio facial, en diversas culturas se ha considerado que quien la padece ha tenido contacto con seres superiores, en tanto que en otras significa lo contrario, pecados y condenas; lo cierto es que un tipo de parálisis facial que está relacionado con enfermedades virales, influenza o traumas, pero otros se han descrito asociados con estrés continuado y fatiga física.

La cara de quien sufre parálisis facial llama la atención, y es tal vez por esa razón que en muchas culturas hay esculturas que la muestran con más o menos detalle.

En las ruinas de Esmirna, Turquía (s. III), se encontró una escultura de una cabeza grotesca que puede corresponder a parálisis facial, y del otro lado del Atlántico, tanto en la cultura moche o mochica (s. I-VIII) como en la mexica (s. IX) y la totonaca (s. XI) hay espléndidas esculturas que muestran claramente la parálisis facial.

En 1467, Nicolaus Gerhaert von Leyden hizo una serie maravillosa de esculturas, casi todas de temas místicos, pero tiene una de un paciente con parálisis facial que muestra todos los detalles de la enfermedad con una precisión notable.

La enfermedad puede dar origen al arte, y la escultura puede, como en estos casos, ser una evidencia diagnóstica que desafía el paso del tiempo. ●

Chac Mool Mexica con
parálisis facial (s. IX).



Cabeza grotesca, encontrada
en Esmirna, Turquía (s. III).



Yugo totonaca con
parálisis facial (s. XI).



Escultura moche con
parálisis facial (s. I-VIII).

