

Director

Dr. Enrique Graue Wiechers

Editora

Dra. Teresa Fortoul van der Goes
fortoul@unam.mx

Consejo editorial

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

Asistente del editor

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

REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNAM,

Vol. 59, No. 1, Enero-Febrero 2015 por la Facultad de Medicina de la UNAM, Dirección: Ciudad Universitaria, circuito interior, edificio B, tercer piso, CP 04510, México, DF. Teléfonos: 56232154, 56232508 y 56232300, ext.: 43028 y 43029. Portal Web: www.revistafacmed.com. Editor responsable: Teresa Fortoul van der Goes.

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 diciembre 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.

Imagía Comunicación: servicios integrales para revistas; diseño, edición, impresión, portal Web, distribución física y electrónica, actualización de BD. Tel: (55) 6308-6332; correo electrónico: servicioseditoriales@imagiacomunicacion.com

Producción editorial: Imagía Comunicación

Diseño, maquetación y corrección de estilo: Nayeli Zaragoza. *Portal Web:* Margarita Hernández, Fidel Romero. *Cuidado de edición:* Pedro María León.

Traducciones: Lic. Alejandra Núñez Fortoul.

Fotografía de portada: Micronúcleo en eritrocitos de ratón con la técnica de naranja de acridina, tomada con un microscopio de fluorescencia. Dra. Marcela Rojas Lemus, Biol. Armando Zepeda Rodríguez y Biol. Francisco Pasos Nájera, del Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM.

Versión electrónica en:

www.revistafacmed.com
Scielo, Periodica, Latindex, Imbiomed.

Contenido

Contents



EDITORIAL

Editorial

Los oxidantes y los antioxidantes. ¿Las dos caras de una misma moneda? 3
Oxidants and antioxidants. Two faces of the same coin?
Teresa I. Fortoul van der Goes

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Review article

Especies reactivas de oxígeno, sepsis y teoría metabólica del choque séptico..... 6
Reactive oxygen species, sepsis and metabolic, theory of septic shock
Raúl Carrillo Esper, Juan Alberto Díaz Ponce Medrano, Carlos Alberto Peña Pérez, Oscar Iván Flores Rivera, Rosalinda Neri Maldonado, Adriana Denisse Zepeda Mendoza, Ángel Augusto Pérez Calatayud, Adriana Ortiz Trujillo

CASOS CLÍNICOS

Clinical cases

Miositis osificante circunscrita..... 19
Circumscribed myositis ossificans
Luis Gerardo Domínguez-Gasca, Jorge Mora-Constantino, Luis Gerardo Domínguez-Carrillo

Síndrome de Lady Windermere como causa de tos crónica. A propósito de un caso 21
Lady Windermere Syndrome as a cause of chronic cough. Report of a case
José León Valdívies Yusbíel, Reinaldo B. Sánchez de la Osa, Lilibiana Osés Herrera

CASO CLÍNICO-RADIOLÓGICO

Clinical-radiological case

Haga su diagnóstico..... 25
Make your diagnosis
Guadalupe Marlene Pérez Quintana



RESPONSABILIDAD PROFESIONAL CASO CONAMED

Professional responsibility CONAMED case

Bronquitis Aguda.....**27**

Acute bronchitis

María del Carmen Dubón Peniche, Luis Eduardo Bustamante Leija

PROFESIONALISMO Y ÉTICA MÉDICA

Professionalism and medical ethics

Salud y epidemiología de las infecciones.

Breves historias enlazadas**32**

Health and epidemiology of infections. Linked short stories

Samuel Ponce de León Rosales

Infección por VIH y sida, dos mundos que se apartan.....**36**

HIV infection and AIDS, two worlds that deviate

Uri Torruco García

BOLETÍN DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO

Bulletin of the National Academy of Medicine

Información reciente acerca de fármacos

antiinflamatorios no esteroideos.....**42**

Latest information about nonsteroidal anti-inflammatory drugs

REGRESO POR LAS SENDAS YA VISITADAS

Returning to the already visited paths

Los límites entre la histología y la bioquímica:

observando al núcleo celular.....**45**

The boundaries between Histology and Biochemistry:

Visualizing the cellular nucleus

Marcela Rojas-Lemus, Rebeca Milán-Chávez

ARTE Y MEDICINA

Medicine and Art

Lo que evocan las imágenes**57**

What images evoke

Teresa I. Fortoul van der Goes

Los oxidantes y los antioxidantes. ¿Las dos caras de una misma moneda? *Oxidants and antioxidants. Two faces of the same coin?*

Es frecuente escuchar en las pláticas de familia o en alguna reunión, lo maravilloso que es el consumo de antioxidantes. Como buena *Panacea*^a, los antioxidantes se indican para cualquier patología y con “casi” cualquier pretexto, ya que se consideran prácticamente inocuos porque hay poca información sobre sus efectos secundarios o colaterales. Pero, ¿por qué su uso tan extendido e ilimitado? ¿Habría tenido alguna influencia que D. Harman propusiera en los años cincuenta que el envejecimiento se debía a una serie de cambios ocasionados por la acumulación de daño por radicales libres?

Desde ese entonces, la cantidad de cremas, infusiones, tratamientos, dietas y demás que se arrojan en el beneficio que los antioxidantes producen, se ha incrementado notablemente, y poco se habla de los efectos no deseados o las complicaciones que su consumo irrestricto puede generar. Habitualmente, los antioxidantes se asocian con algunas vitaminas como A, C y E.

Para que se manifieste una deficiencia vitamínica, debe haber una ausencia de su consumo por periodos prolongados, aunque también puede observarse esta deficiencia durante el embarazo, en los adultos mayores, enfermedades crónicas, población con pocos recursos económicos, síndromes de malabsorción, o dietas restringidas como los vegetarianos, y en aquellos que por alguna razón no pueden consumir una dieta en la que estén presentes estas vitaminas.

Para la vitamina A o suplementos con carotenoides, su consumo se ha asociado a un aumento en el riesgo de padecer cáncer pulmonar y cáncer de próstata. En un estudio en 7,627 mujeres (Estudio de la Salud de Mujeres de Iowa) a las que se

^a *Panacea*. Hija de Asclepios o Esculapio, símbolo del tratamiento. De acuerdo con el *Diccionario de la lengua española* de la Real Academia Española (DRAE) es un medicamento al que se atribuye eficacia para curar diversas enfermedades. Remedio que buscaban los antiguos alquimistas para curar todas las enfermedades.

les administró vitamina A o algún carotenoide por más de 9 años, no se mostró ninguna relación con el riesgo de padecer cáncer. Lo mismo se reporta en el caso de prevención de la presencia del adenoma de colon con vitamina A, C y E y sus combinaciones.

Para enfermedades cardiovasculares, los reportes, en el caso de vitamina A o carotenoides, no mencionan beneficio alguno, pero sí un efecto potencial de incrementar la posibilidad de muerte. En el caso de aumento de la inmunidad, los reportes son variables, pero la Organización Mundial de la Salud recomienda administrar suplementos con vitamina A en los países en vías de desarrollo, aun sin datos de deficiencia. En el caso de fracturas, la administración de vitamina A en altas dosis puede ser un factor para osteopenia y fracturas. Dosis elevadas de vitamina A durante el primer trimestre del embarazo, se han asociado a un aumento en la frecuencia de defectos en el desarrollo y no hay reportes que sugieran que su consumo tiene algún beneficio en la prevención del desarrollo de cataratas o degeneración macular.

¿Qué sabemos de la vitamina C?

Desde que James Cook previno el escorbuto en sus tripulaciones en los diferentes viajes que realizó en la segunda mitad de los 1700, hasta las megadosis propuestas por Linus Pauling para prevenir los resfriados en 1970, se han identificado varias actividades de esta vitamina, y no todas tan inocuas.

Su indicación más conocida es en casos de infecciones respiratorias y, hasta el momento, no hay evidencia para su indicación como preventivo de cáncer y, en el caso de estudios en mujeres, no se reportan beneficios de su empleo como agente para la prevención de enfermedad coronaria. De igual manera, no hay beneficio de esta vitamina como preventivo de catarata o degeneración macular. En sujetos del sexo masculino con un aumento en la excreción de oxalato urinario, aumentó el riesgo de que se presentaran cálculos renales. Más aun, hay datos que reportan que la vitamina C y algunos otros antioxidantes tienen actividad oxidante^b.

Asociar antioxidantes con vitamina C, vitamina A y E es lo más frecuente, ya que son los más conocidos, aunque antioxidantes tenemos de varios tipos: endógenos y exógenos, naturales o sintéticos, enzimáticos o no enzimáticos, por mencionar algunas clasificaciones^c. De manera natural, los organismos tienen un sistema antioxidante, ya que fisiológicamente, en varios procesos como la respiración celular, la fagocitosis, la producción de dopamina, metabolismo de agentes xenobióticos y otras varias actividades enzimáticas, liberan radicales libres que tienen que ser contrarrestados para evitar que generen cambios oxidantes en diferentes biomoléculas.

¿Qué ocurre en el choque séptico?

Menciono a los antioxidantes porque la propuesta de Carrillo-Esper y colaboradores de la participación de las especies reactivas de oxígeno (ERO) como participantes en el desarrollo del choque séptico y su teoría metabólica, nos hace reflexionar sobre

b Es un error frecuente mencionar "estrés oxidativo". La palabra oxidativo NO existe en el DRAE. Lo correcto es oxidante "que oxida o sirve para oxidar".

c Las clasificaciones dependen del enfoque que se le dé al reporte.

estos interesantes elementos biológicos, que en realidad no sólo son derivados del oxígeno, sino también del nitrógeno. Este último, presente en condiciones normales como relajante vascular, pero que en casos patológicos es un elemento más, productor en este caso, de especies reactivas de nitrógeno. La liberación de citosinas, como consecuencia de la respuesta inflamatoria al proceso infeccioso severo, genera disfunción del endotelio y más liberación de citosinas, respuesta hipermetabólica con un mayor consumo de los antioxidantes endógenos, como es el caso del glutatión. La mitocondria, que es una gran generadora de ERO, se daña también. Se rompe el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes ya que varios órganos también fallan y participan en las alteraciones que caracterizan a esta falla orgánica.

¿Pero tienen alguna utilidad los antioxidantes en la salud?

Los reportes de las patologías en las que se han probado diversos tratamientos llenan bases de datos, tanto en estudios experimentales en animales como en humanos. Retardo en el avance de la degeneración macular, disminución de los síntomas y progresión de la neuropatía diabética, aplicación tópica para disminuir las estrías en el embarazo, disminución del endurecimiento arterial y la adherencia plaquetaria en casos de aterosclerosis, hepatoprotectores en casos de cirrosis hepática, para disminuir el daño en fumadores, para potenciar el efecto de agentes para tratamiento de demencias, en quemados, modificación de los niveles de diversas lipoproteínas, *etc.* Con sólo “echar un vistazo” a las revisiones en la biblioteca Cochrane, puede uno encontrar todo tipo de tratamientos y patologías con diversos resultados. Algunos estudios a favor y otros en contra.

Lo que es un hecho, es que en aquellos casos en los que hay procesos inflamatorios, algunos antioxidantes disminuyen síntomas y duración; si se administran en algunos tratamientos crónicos, los efectos secundarios disminuyen.

La cantidad de antioxidantes naturales se ha incrementado de manera importante y, en consecuencia, también los estudios para validar su aplicación.

Lo relevante de toda esta historia es que los antioxidantes no son totalmente inocuos y que su uso debería estar más controlado. La facilidad de obtenerlos sin receta en los estantes de las farmacias, permite su uso indiscriminado y el médico debería informarse de fuentes confiables para indicarlos en las dosis y tiempos adecuados. Además, educar a sus pacientes para que los utilice con precaución. Algo más que agregar a la lista de pendientes del médico. ●



Por mi raza hablará el espíritu
Teresa I. Fortoul van der Goes
EDITORA

Especies reactivas de oxígeno, sepsis y teoría metabólica del choque séptico

Raúl Carrillo Esper^{a,b}, Juan Alberto Díaz Ponce Medrano^c, Carlos Alberto Peña Pérez^d, Oscar Iván Flores Rivera^e, Rosalinda Neri Maldonado^f, Adriana Denisse Zepeda Mendoza^g, Ángel Augusto Pérez Calatayud^h, Adriana Ortiz Trujillo^f

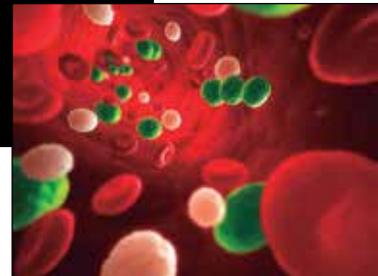


Foto: Archivo

Resumen

La sepsis es una de las principales causas de mortalidad en la unidad de terapia intensiva. El término especies reactivas de oxígeno (ERO) incluye moléculas con un electrón impar, llamadas radicales libres, como el anión superóxido, y también agentes oxidados como el peróxido de hidrógeno. Las ERO pueden reaccionar con muchas moléculas y pueden producir un daño no controlado; sin embargo, también tienen un papel fundamental en el metabolismo celular.

El estrés oxidante es el resultado de la respuesta inflamatoria asociada a la sepsis que produce cambios en la función mitocondrial y en la microcirculación. El objetivo de este trabajo es revisar el papel de las ERO en sepsis y nuevos conceptos relacionados con la teoría metabólica del choque séptico.

Palabras clave: Sepsis, choque séptico, especies reactivas de oxígeno.

Reactive oxygen species, sepsis and metabolic theory of the septic shock

Abstract

Sepsis remains the most common cause of death in the intensive care unit. The term Reactive Oxygen Species (ROS) includes molecules with an unpaired electron, called free radicals, such as superoxide anion, and also oxidant agents such as hydrogen peroxide. ROS can react with several molecules and induce an uncontrolled damage in a variety of biomolecules. On the other hand, ROS have essential roles in cell function. Marked oxidative stress as a result of the inflammatory responses inherent with sepsis initiates changes in mitochondrial function and microcirculation. The aim of this paper is to review the roll of ROS in sepsis and new concepts related to the metabolic theory of septic shock.

Key words: Sepsis, septic shock, reactive oxygen species.

La sepsis es uno de los síndromes más interesantes y viejos en medicina y hoy se considera una de las principales causas de muerte en los pacientes hospitalizados, muy a la par del infarto agudo al miocardio. En los Estados Unidos, más del 90% de la población no está ni siquiera familiarizada con el término “sepsis”, a pesar de que existe un incremento del 70% en las tasas de hospitalización

^aCatedrático de la Escuela Médico Naval. México, D.F.

^bJefe de la Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

^cDirector de la Escuela Médico Naval. México, D.F.

^dProfesor adjunto. Escuela Médico Naval. Hospital General Naval de Alta Especialidad. México, D.F.

^eResidente. Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

^fCadete. Estudiante de Medicina. Escuela Médico Naval. México, D.F.

Correspondencia: firox83@hotmail.com

Recibido: 12-marzo-2015. Aceptado: 18-agosto-2015.

por sepsis en un periodo de 7 años (de 221 a 377 por 100,000 habitantes), y la incidencia de la sepsis grave posoperatoria va del 0.3 al 0.9%¹. En nuestro país, existen pocas estadísticas al respecto. En 2009, se realizó un registro en las unidades de terapia intensiva en donde reportaron 27.3% de internamientos por sepsis, con una mortalidad de 30.4%². La progresión de la respuesta inflamatoria sistémica es la principal responsable del desarrollo del choque séptico y de la muerte³. La única diferencia en el pronóstico y evolución de estos pacientes deriva en la intensidad y la duración de la inflamación⁴.

El sistema cardiocirculatorio se encuentra sumamente afectado durante el choque séptico, debido, entre otros, a un incremento en la expresión y producción de óxido nítrico, este interfiere directamente con el metabolismo del calcio a nivel del cardiomiocito, alterando su función contráctil, además de su efecto tóxico directo sobre la célula miocárdica⁵.

La respuesta inflamatoria condiciona una grave disfunción endotelial y liberación de citocinas, además de una respuesta hipermetabólica, lo cual exige mayor demanda de los recursos nutritivos corporales, como el glutatión, crucial en el control de la producción de radicales libres durante el desarrollo y progresión del choque séptico⁶. Existe una gran cantidad de información sobre la generación de las especies reactivas de oxígeno y su relación con el daño endotelial y perpetuador de la inflamación. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión del papel fundamental que tienen las especies reactivas de oxígeno en la fisiopatología de la sepsis, además de sus implicaciones clínicas y tener en cuenta las posibilidades terapéuticas para mejorar la sobrevida de los enfermos con sepsis.

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son compuestos que se derivan de la molécula de oxígeno (O₂) por reducción química parcial. En este grupo se incluyen a los peróxidos de hidrógeno (H₂O₂), producidos cuando el O₂ es reducido con 2 electrones, y las formas reactivas del oxígeno, que abarcan a los superóxidos y al radical hidroxilo (HO)⁷. Sin embargo, en un sentido más amplio, existen otras

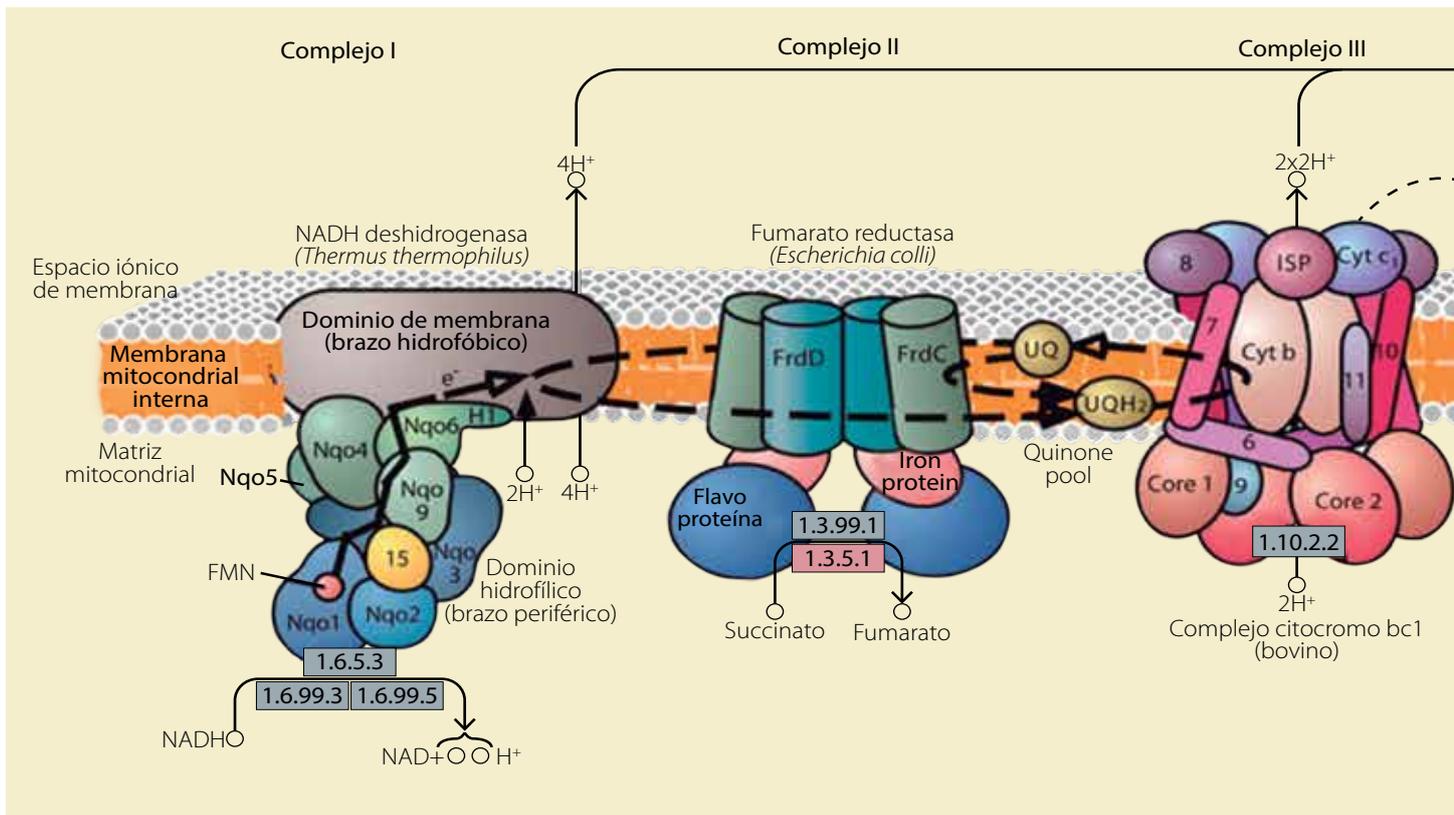
El sistema cardiocirculatorio se encuentra sumamente afectado durante el choque séptico, debido, entre otros, al incremento en el óxido nítrico, que interfiere directamente con el metabolismo del calcio a nivel del cardiomiocito, alterando su función contráctil, además de su efecto tóxico directo sobre la célula miocárdica.

La respuesta inflamatoria condiciona una grave disfunción endotelial y liberación de citocinas, además de una respuesta hipermetabólica, lo cual exige mayor demanda de los recursos nutritivos corporales, como el glutatión, crucial en el control de la producción de radicales libres durante el desarrollo y progresión del choque séptico.

especies como el radical alcoholilo, el radical peroxilo, el dióxido de nitrógeno y el hidroperóxido lípido (LOOH), el hidroperóxido proteína e hipoclorito. Algunas de ellas poseen electrones no apareados y radicales libres, aunque otras no; de ahí que se prefiera usar el término de ERO⁸ (**figura 1**).

Las ERO tienen un papel indiscutible en los procesos fisiológicos habituales, sin embargo al mismo tiempo, pueden ejercer efectos tóxicos. Las ERO se producen como consecuencia del metabolismo y son esenciales para la producción de energía, la síntesis de compuestos biológicamente esenciales y la fagocitosis, un proceso crítico para el sistema inmunológico. Éstas también juegan un papel vital en la transducción de señales, que es importante para la comunicación y función de las células⁸.

Por otro lado, en los últimos 20 años se ha incrementado la evidencia que demuestra que las ERO pueden ser las causantes de distintos padecimientos, incluyendo las enfermedades coronarias, el cáncer y el envejecimiento. La reacción del radical hidroxilo con lípidos insaturados es la cascada más conocida de daño inducido por radicales, aunque existen muchos ejemplos de daños a proteínas o al ácido desoxirribonucleico (ADN). Por ejemplo, la reacción de



radicales con proteínas puede llevar a la oxidación de cadenas laterales reactivas de aminoácidos, al entrecruzamiento de proteínas, a la desnaturalización, e incluso dañar a las proteínas cercanas. La oxidación de ADN conlleva a la ruptura de cadenas y a la liberación de bases oxidadas. Consecuentemente, el papel de los antioxidantes, los cuales suprimen dicho daño oxidativo, ha recibido gran atención como proceso fundamental en la contrarregulación del daño producido por ERO⁷.

GENERACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO. UN BREVE REPASO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son ubicuas, altamente reactivas, de tiempo de vida media muy corto, se producen en el metabolismo del oxígeno en todos los sistemas biológicos aeróbicos y reaccionan con todas las moléculas que se encuentran a su alrededor, empezando con aquellas que se encuentran muy cercanas a su sitio de formación. Entre las moléculas que se consideran ERO se en-

cuentran los radicales libres, los cuales pueden ser definidos como átomos o moléculas con uno o más electrones desapareados en alguno de sus orbitales electrónicos. Este electrón es generalmente el que le proporciona su alta capacidad reactiva. Los radicales libres derivados del oxígeno son considerados los más importantes radicales producidos por los seres vivos. El oxígeno molecular (dioxígeno) tiene una configuración electrónica única y es considerado por sí mismo un radical libre. La adición de un electrón al dioxígeno forma el radical superóxido. Este radical puede ser producido por diferentes mecanismos en los que se presenta la activación del oxígeno, ya sea por procesos bioquímicos o por irradiaciones electromagnéticas, es considerado el principal ERO porque reacciona con un mayor número de moléculas para formar otras ERO secundarias en donde participa directa o indirectamente en reacciones catalizadas por metales de transición entre los que destacan el hierro y el cobre⁹. La producción del radical superóxido se origina principalmente en la mitocondria¹⁰. La

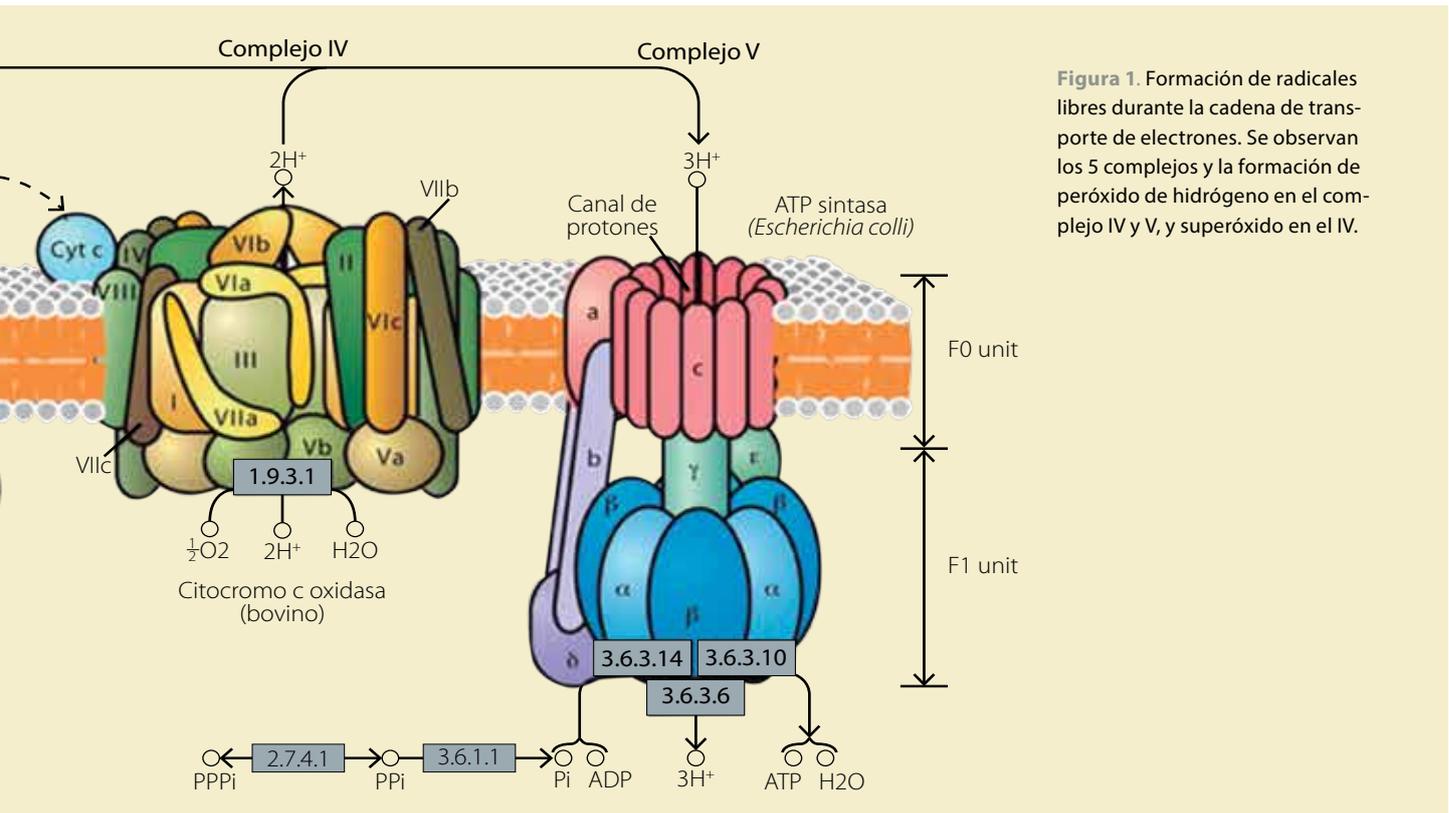


Figura 1. Formación de radicales libres durante la cadena de transporte de electrones. Se observan los 5 complejos y la formación de peróxido de hidrógeno en el complejo IV y V, y superóxido en el IV.

cadena de transporte de electrones es la principal fuente de adenosintrifosfato (ATP) en las células de mamíferos y es, por tanto, esencial para la vida. Durante la transducción de energía, una pequeña cantidad de electrones provenientes de la cadena, libera el radical libre superóxido. Se ha evaluado la cantidad de partículas submitocondriales que se producen en la cadena de transporte de electrones sugiriendo que entre 1 y 3% de los electrones provenientes de ésta pueden generar el radical superóxido. Los complejos I y III de la cadena de transportes de electrones, son los principales generadores de este radical libre. Recientemente se ha demostrado que el radical superóxido proveniente del complejo I, es liberado dentro de la matriz mitocondrial ya que no se han detectado niveles de éste en mitocondrias intactas y, por tanto, los producidos en el complejo III son vertidos al citosol¹¹. Una ERO que se produce como resultado del metabolismo celular es el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que puede ser generado directamente por algunas enzimas óxido reductasas, como es el caso de la glucosa oxidasa y

la isoforma de la nicotinamida adenindinucleótido fosfato reducido (NADPH) oxidasa conocida como DuOXs. Sin embargo, la mayoría del H_2O_2 es producto de la dismutación del radical superóxido que es producido en la mayoría de las reacciones catalizadas por las NADPH oxidasas¹², por la fuga de electrones provenientes de la cadena mitocondrial de transporte de electrones, la biotransformación de xenobióticos y otras flavoproteínas. Otro sitio de producción del H_2O_2 , son los peroxisomas, donde se presentan diferentes reacciones de biotransformación en las que el oxígeno es reducido a H_2O_2 por los electrones provenientes de las moléculas a detoxificar; posteriormente, el H_2O_2 es convertido en agua en los propios peroxisomas. Sin embargo, el proceso bioquímico que induce más H_2O_2 es la β -oxidación de ácidos grasos que se lleva a cabo en los peroxisomas; debido a las reacciones enzimáticas de las flavinoxidasas. Se ha estimado que 35% de todo el H_2O_2 formado en el hígado de ratas es producido por estas reacciones. El H_2O_2 es una ERO muy importante ya que al igual que el radical supe-

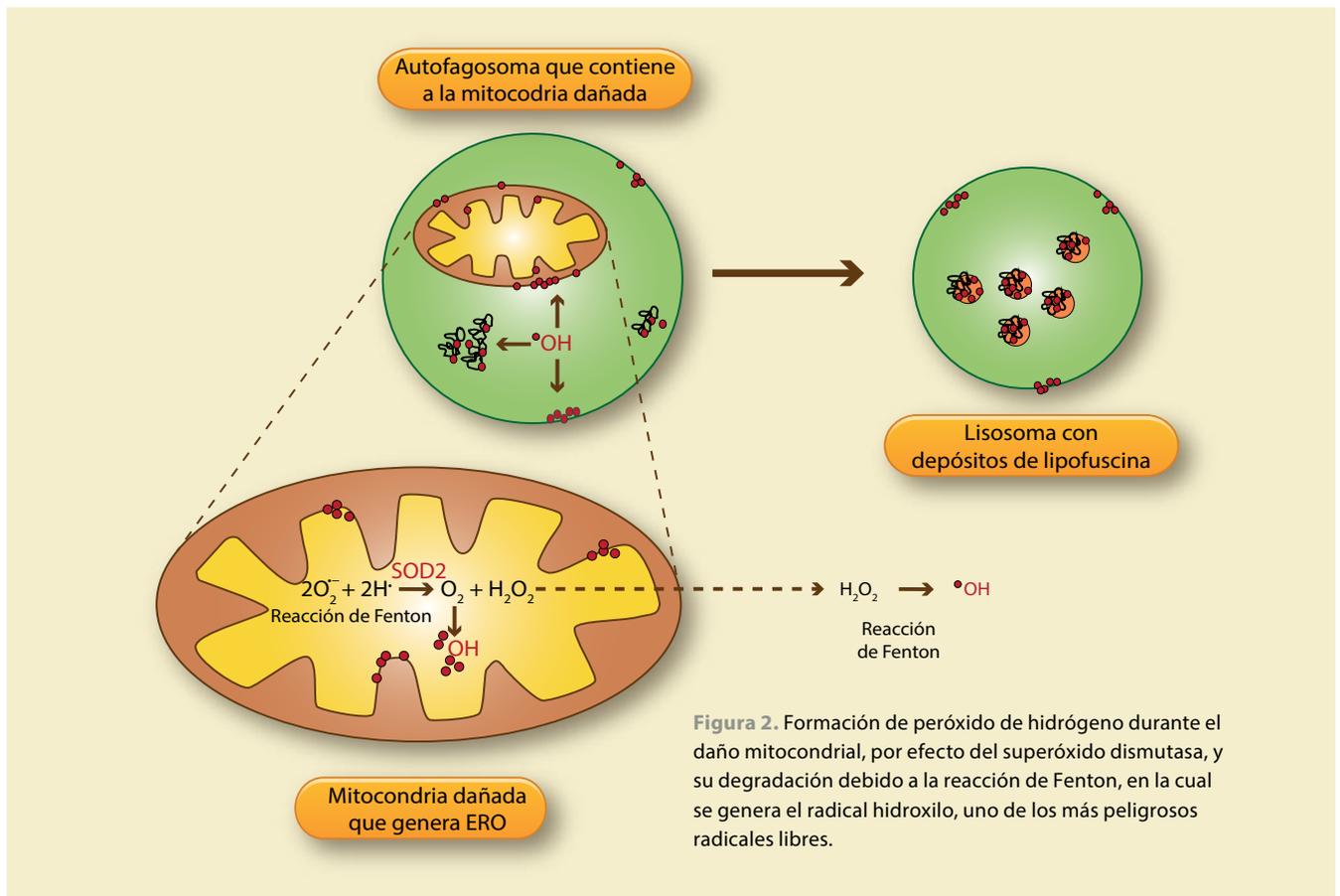


Figura 2. Formación de peróxido de hidrógeno durante el daño mitocondrial, por efecto del superóxido dismutasa, y su degradación debido a la reacción de Fenton, en la cual se genera el radical hidroxilo, uno de los más peligrosos radicales libres.

róxido puede dar origen a otras ERO secundarias. Cuando hablamos de ERO, generalmente hablamos de moléculas que potencialmente podrían causar daños a las biomoléculas. En los últimos años se ha postulado que los radicales libres son moléculas transductoras de señales; el H_2O_2 es uno de los más importantes, ya que se le ha considerado un segundo mensajero porque diferentes tipos de enzimas pueden modular sus concentraciones, como el caso de las óxido reductasas y en especial la DuOXs que incrementan sus niveles celulares o la actividad de enzimas como la catalasa, glutatión peroxidasa y peroxiredoxinas que se encargan de disminuir sus concentraciones celulares¹³. El H_2O_2 es una molécula muy estudiada por ser un segundo mensajero y por sus propiedades fisicoquímicas que le permiten ingresar fácilmente al interior de la célula. Entre las ERO más importantes que se producen durante el metabolismo de los organismos aeróbicos se encuen-

tra el radical hidroxilo que puede ser considerado como la forma sin carga neta del ión hidroxilo. El radical hidroxilo tiene una alta reactividad que lo hace sumamente peligroso y, además, presenta un tiempo de vida muy corto de aproximadamente 10 segundos¹⁴. Estas propiedades químicas del radical hidroxilo le permiten reaccionar rápidamente con cualquiera de las moléculas que se encuentran a su alrededor. El radical hidroxilo puede ser producido *in vivo* por reacciones en las que intervienen metales de transición como el hierro y el cobre, que participan en diferentes procesos biológicos como la cadena de transporte de electrones. Una de las reacciones más conocidas en donde se produce el radical hidroxilo es la reacción de Fenton; ahí el peróxido de hidrógeno reacciona con el hierro de manera homolítica, formando un anión hidroxilo y un radical hidroxilo ($Fe^{2+} + H_2O_2 + Fe^{3+} + \bullet OH + OH^-$)¹⁵. Sin embargo, no es la única manera

en que se produce *in vivo* el radical hidroxilo, ya que el radical superóxido puede reaccionar con el peróxido de hidrógeno y en presencia de hierro como catalizador formar oxígeno, un anión hidroxilo y un radical hidroxilo en una reacción conocida como Haber-Weiss, que puede ser descrita en 2 reacciones: la primera entre 2 ERO ($O_2\bullet- + H_2O_2 + O_2 + \bullet OH + OH-$), y la segunda, en donde participa el hierro ($Fe^{3+} + O_2\bullet- + Fe^{2++} + O_2$)¹⁶. Por último, entre las ERO destaca el radical óxido nítrico (NO•), el cual es una pequeña molécula que tiene un electrón desapareado sobre el antienlace 2p y el orbital Py y es considerado un radical libre (**figura 2**).

El radical óxido nítrico (ON) se sintetiza en diferentes tejidos por medio de la óxido nítrico sintetasa (ONs), que durante su actividad enzimática cataliza la reacción de arginina a citrulina y produce el radical óxido nítrico en una reacción oxidante en la que participan 5 electrones. Es muy abundante y es considerada una molécula que participa en muchos procesos de señalización, tales como la neurotransmisión, la regulación de la presión sanguínea, mecanismos de defensa, relajación del músculo liso y la regulación del sistema inmunitario. Tiene un tiempo de vida media de unos cuantos segundos en un medio acuoso, así como una alta estabilidad en un sistema libre de oxígeno. Sin embargo, tiene una alta capacidad de difusión en las membranas y en el citoplasma, por lo que participa en fenómenos como la transmisión neuronal y la plasticidad sináptica, en el sistema nervioso central. En el medio intracelular, el ON reacciona con el oxígeno y el agua para formar nitratos y aniones nitrito¹⁷.

ANTIOXIDANTES NATURALES

La exposición a las ERO producidas por una diversa cantidad de procesos fisiológicos o ambientales, ha llevado a los organismos a desarrollar numerosos mecanismos de defensa. Los organismos se protegen contra el estrés oxidativo inducido por las ERO con mecanismos que pueden ser preventivos, de reparación, defensas físicas y defensas antioxidantes. Estos últimos son de los más importantes y están compuestos por enzimas antioxidantes entre las que se encuentran la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx) y la catalasa (CAT) y

otros no enzimáticos entre los que se encuentran el ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E), glutatión reducido (GSH), carotenoides, flavonoides y otros antioxidantes. En condiciones normales, siempre existe un equilibrio entre las ERO y las defensas antioxidantes para que los organismos se encuentren en las condiciones necesarias para la supervivencia y la salud del individuo¹⁸.

Los antioxidantes son sustancias que cuando están presentes a bajas concentraciones, retrasan o previenen significativamente la oxidación de sustratos oxidables (por ejemplo: lípidos, proteínas y ADN). Por lo anterior, los antioxidantes minimizan el daño oxidativo en sistemas biológicos, previniendo la formación de ERO o por quelación de las ERO antes de que éstas puedan reaccionar con otras biomoléculas antioxidantes. Pueden ser compuestos endógenos producidos por el organismo como parte de su defensa de las ERO o compuestos exógenos adquiridos de la dieta. Los antioxidantes pueden inhibir o retardar la oxidación de dos formas: captando radicales libres, en cuyo caso se denominan antioxidantes primarios; o por mecanismos que no estén relacionados con la captación de radicales libres (captación del oxígeno, unión a metales pesados, etc.), en cuyo caso se conocen como antioxidantes secundarios.

En los alimentos procesados se pueden encontrar tanto antioxidantes sintéticos como naturales. Sin embargo, en las últimas décadas se ha centrado la atención en la investigación de los antioxidantes naturales como conservadores de alimentos, pero también como reductores de riesgos en lo que concierne a enfermedades coronarias.

FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

Las células del sistema inmunitario innato, como los monocitos/macrófagos y las células dendríticas (CD), expresan “receptores de reconocimiento de patrones” (PRR) que reconocen estructuras muy conservadas de los microorganismos. Entre los PRR encontramos los receptores tipo toll (TLR), los cuales presentan respectivos ligandos activa vías de señalización que inducen la respuesta inflamatoria. Este proceso requiere de múltiples moléculas adaptadoras intracelulares tales como TIRAP y MyD88,

las cuales se asocian al dominio citoplasmático de la proteína TLR e inducen la disociación del complejo IKK- α B para liberar el factor de transcripción NF-KB; este factor se trasloca al núcleo e induce la transcripción de los genes que codifican citocinas proinflamatorias. Y se ha demostrado que los pacientes sépticos presentan niveles elevados de citocinas proinflamatorias¹⁹. El lipopolisacárido (LPS) es el componente mayoritario de la pared celular de las bacterias gramnegativas, mientras que el peptidoglicano (PGN) es el principal componente de la pared celular de las bacterias grampositivas; estos PAMP son reconocidos a través del TLR4 y del TLR2 respectivamente. Adicionalmente, el ADN bacteriano es reconocido por el TLR9 presente en los endolisosomas debido a que contiene secuencias CpG. El reconocimiento inicial de los patógenos puede ser llevado a cabo, entre otros, por los macrófagos y mastocitos residentes en los tejidos, los cuales liberan diversos mediadores inflamatorios tales como quimiocinas, citocinas, aminas vasoactivas, eicosanoides y productos de cascadas proteolíticas. Cabe destacar que las citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-1B, e IL-6 inducen la respuesta de fase aguda, así como la activación del endotelio y de otros leucocitos.

El daño causado a los tejidos por todos esos mediadores inflamatorios liberados induce, a su vez, la liberación de moléculas endógenas que también pueden activar el sistema inmune. La proteína HMGB1 es una proteína no histona que modifica el plegamiento del ADN; esta puede ser liberada pasivamente al medio extracelular por células necróticas o de manera activa por los monocitos y los macrófagos activados. En el 2005, se reportó que la concentración plasmática de la HMGB1 de los pacientes con sepsis grave y choque séptico, en un estudio multicéntrico realizado en Europa, se encontró que la cinética de las concentraciones plasmáticas de la HMGB1 en los pacientes sépticos puede variar, dependiendo de la fuente primaria del sitio de infección, la HMGB1 induce la activación del TLR2 y del TLR4 promoviendo aún más la producción de citocinas proinflamatorias en los monocitos²⁰.

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO EN SEPSIS

En los enfermos graves, mantener el equilibrio prooxidante y antioxidante es crucial. Algunas condiciones como sepsis, pancreatitis aguda, quemaduras graves, trauma, choque hemorrágico y cirugía mayor conllevan a una respuesta inflamatoria sistémica²¹. Diferentes escenarios clínicos comparten como proceso fisiopatológico la disfunción endotelial aguda lo que favorece la inflamación, la coagulación y un incremento en la permeabilidad capilar²². Estos eventos contribuyen al edema pulmonar no cardiogénico, coagulación intravascular diseminada, isquemia, entre otros. Además, la redistribución, la pérdida de líquidos corporales y una ingesta inadecuada contribuyen de manera secundaria a una disminución de los antioxidantes naturales en los pacientes críticos²³.

El concepto de falla bioenergética, debido a la disfunción mitocondrial como parte del mecanismo fisiopatológico del choque séptico, fue introducido hace más de 30 años²⁴. Después, fue reemplazada en la siguiente década por el concepto de disfunción endotelial y pérdida del control vascular.

Una mitocondria aislada del músculo esquelético de un paciente con choque séptico y/o endotóxico, demuestra alteraciones en su mecanismo normal de respiración. Estas mitocondrias disfuncionales tienen una disminución en la captación de oxígeno de un 30 a 60%. La disfunción respiratoria es debido a una inhibición de la transferencia de electrones, y puede ser inferida por la disminución en la tasa de respiración²⁵. La inhibición en la transferencia de electrones puede ser entendida debido a una producción excesiva de ON por las mtONS (óxido nítrico sintetasa mitocondrial), que condicionan: a) un efecto irreversible de ON y ONOO sobre la NADH – ubiquitina reductasa y sobre el ubiquinol – citocromo c reductasa; y b) una inhibición O₂ competitiva de la actividad de citocromo oxidasa. La disminución de la tasa de respiración de la mitocondria aislada va de la mano con la disminución de la temperatura y disminución (cerca de 30%) de la captura general de oxígeno, evento característico del choque séptico. La inhibición de la captación de oxígeno a nivel mitocondrial es parcialmente

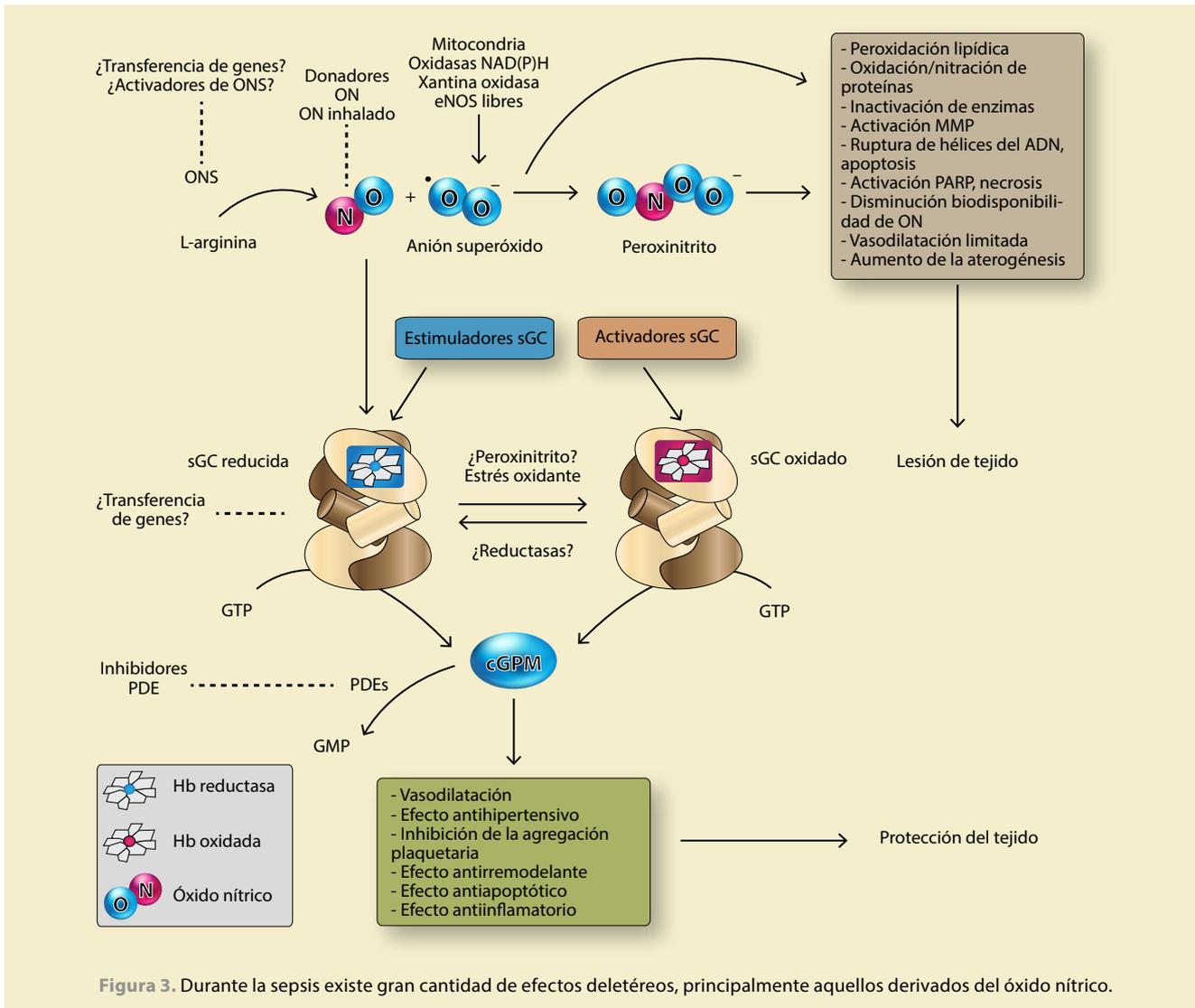


Figura 3. Durante la sepsis existe gran cantidad de efectos deletéreos, principalmente aquellos derivados del óxido nítrico.

reversible *in vitro* por la adición de albumina sérica, lo que significa que es debido a los ácidos grasos. La disfunción mitocondrial en choque séptico es reversible *in vivo*, demostrado en muestras subsecuentes tomadas en pacientes recuperados. Las mitocondrias aisladas de ratas con choque endotóxico o séptico demuestran un incremento en la formación de H₂O₂ (desde 0.13 a 0.36 nmol H₂O₂/min/mg proteína y de 0.95 a 2.4 nmol H₂O₂/min/mg)²⁶.

Un evento fisiopatológico en sepsis es la disfunción mitocondrial que se manifiesta por un incremento en los niveles de lactato correlacionado con mal pronóstico²⁷. Cuando existe una hiporreacti-

vidad a las catecolaminas, se desarrolla choque séptico, con hipotensión grave y disfunción multiorgánica. Sin embargo, esta hiporreactividad es multifactorial, ya que el peroxinitrito interfiere con la habilidad de glutatión para reducir la hiporreactividad vascular y la disfunción endotelial²⁸. Macarthur²⁹ evaluó la superóxido dismutasa (SOD) en animales, y demostró que si eliminan el superóxido, las catecolaminas encargadas de la vasoconstricción no son desactivadas (figura 3).

La xantina oxidasa se acumula cuando se disminuyen los niveles de ATP, debido a una disminución del aporte de O₂ en sepsis³⁰. Y se ha demostrado

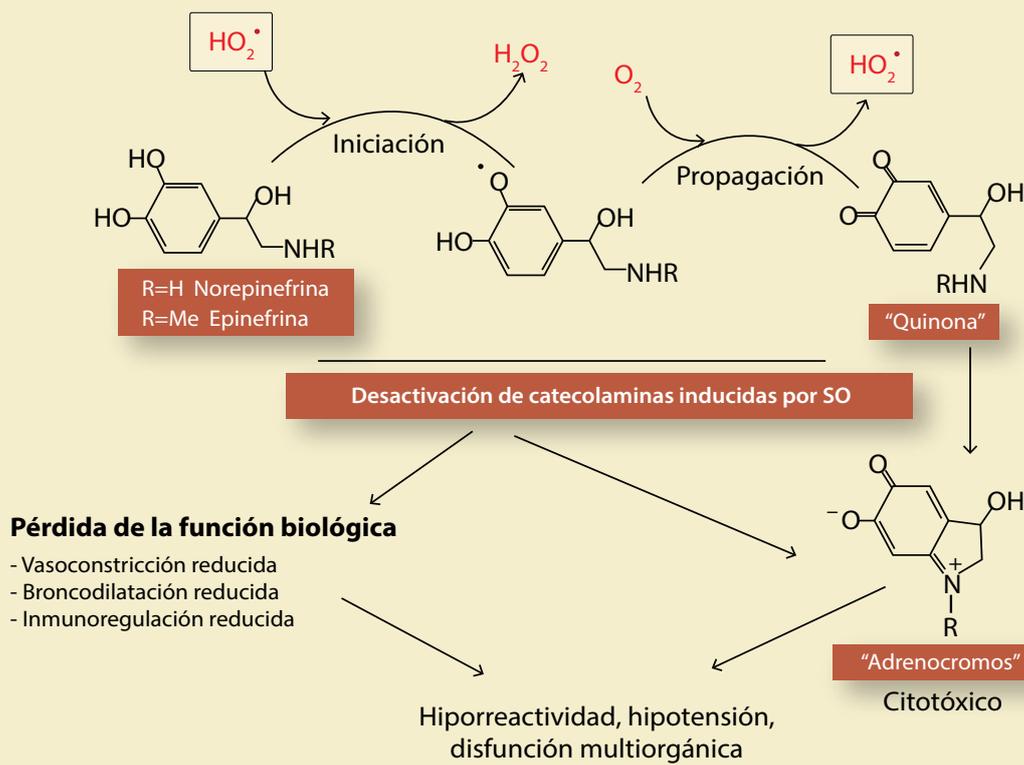


Figura 4. Otro de los efectos de daño de los ERO durante la sepsis es la desactivación de las catecolaminas por especies reactivas de oxígeno.

disminución significativa de la sobrevida en pacientes con niveles más altos de xantina oxidasa³¹. La xantina oxidasa se ha estudiado para valorar el daño oxidante durante la sepsis y sus resultados en relación con algunos otros biomarcadores. Niveles mayores a 4 U/ mg de la proteína, más un APACHE II mayor a 20 incrementa la mortalidad específica desde 50 hasta 100%³².

El ON ha demostrado que juega un rol importante en la hipotensión durante el choque séptico, el daño hepático secundario condiciona producción de endotoxinas que disminuyen los niveles de los antioxidantes naturales (selenio y zinc). Clínicamente, los estudios han demostrado que suplementar a los pacientes con selenio puede disminuir la mortalidad³³.

El ON se sintetiza en el endotelio por la óxido nítrico sintetasa (ONS). La producción fisiológica del óxido nítrico es de suma importancia para la

regulación de la presión sanguínea y la distribución del flujo. Existe clara evidencia científica de que la sobreproducción de ON inducida por la ONs puede contribuir a hipotensión, cardio-depresión e hiporreactividad vascular. Los lipopolisacáridos y las citocinas como el factor de necrosis tumoral, interleucina-1 e interferón gamma inducen la expresión de ONs en el endotelio, en el músculo liso, macrófagos y en las células parenquimatosas³⁴ (**figura 4**).

Además, existe un incremento en la producción de ERO como el óxido nítrico, aniones superóxidos, y los peroxinitritos. La sobreproducción de óxido nítrico promueve hiporreactividad e hipotensión secundario a la liberación de endotoxinas (los inhibidores de la sintasa de óxido nítrico como la aminoguanidina y la N- iminietil-L- lisina atenúan la hipotensión y no reducen la mortalidad asociada a choque séptico)³⁵.

La sobre producción de superóxido tiene un papel fundamental en las secuelas del choque séptico. Primero, el superóxido es un mediador proinflamatorio. Algunas de las propiedades proinflamatorias incluyen el reclutamiento de neutrófilos a los sitios de mayor daño, formación de factores quimiotácticos, daño al DNA, iniciación de la peroxidación y liberación de citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral, interleucina 1, y la vía de activación del factor nuclear Beta. El peroxinitrito perpetúa el efecto proinflamatorio del superóxido, y también desactiva a la superóxido dismutasa³⁶.

El peroxinitrito posee efectos proinflamatorios citotóxicos independientes que incluyen: la iniciación de la peroxidación lipídica, la inactivación de una gran cantidad de enzimas y la depleción indirecta de glutatión, además de causar un daño al ADN resultando en la activación de la enzima nuclear poli sintetasa, depleción de adenino dinucleótido (NAD), y de ATP lo que condiciona daño celular irreversible, situación demostrada en el choque séptico³⁷.

Como elemento central de la red de mediadores inflamatorias durante el choque séptico, los superóxidos y/o el peroxinitrito contribuyen de manera significativa a la disfunción multiorgánica. Existen estudios experimentales que demuestran que la hiporreactividad de los vasos a norepinefrina exógena se debe a una desactivación de las mismas por el superóxido. La norepinefrina desactivada no es capaz de mantener la presión sanguínea³⁸.

Estudios *in vitro* han demostrado que los antioxidantes naturales, como la cisteína, glutatión y el ácido ascórbico, son removedores del peroxinitrito e inhiben su capacidad oxidante. Existe una gran depleción del glutatión celular en las células endoteliales y las células del músculo liso después de la aplicación endógena o exógena de peroxinitrito. Estudios recientes demuestran que el glutatión endógeno tiene un papel importante en disminuir y controlar la hiporreactividad vascular y la disfunción endotelial inducida por peroxinitrito durante el choque asociado a endotoxinas. Algunos estudios demuestran que la depleción de glutatión endógeno incrementa los efectos citotóxicos del peróxido de hidrógeno y las ERO³⁹.

En los enfermos graves, mantener el equilibrio pro-oxidante y antioxidante es crucial. Condiciones como sepsis, pancreatitis aguda, quemaduras graves, trauma, choque hemorrágico y cirugía mayor conllevan una respuesta inflamatoria sistémica. Diferentes escenarios clínicos comparten el proceso de la disfunción endotelial aguda, que favorece la inflamación, coagulación y un incremento en la permeabilidad capilar. Esto contribuye al edema pulmonar no cardiogénico, coagulación intravascular diseminada, isquemia. Además, la redistribución, la pérdida de líquidos y una ingesta inadecuada contribuyen a una disminución de los antioxidantes naturales en los pacientes.

Es bien conocido, desde la década de los setentas, que el superóxido interactúa con las catecolaminas (por lo que de alguna manera se consideran antioxidantes) convirtiéndolo en adrenocromos. Se considera que estos adrenocromos son mediadores específicos de citotoxicidad y daño celular. Por lo que se han utilizado miméticos de la superóxido dismutasa para mejorar la respuesta a los vasopresores durante un estado de choque séptico⁴⁰.

TEORÍA METABÓLICA DE LA SEPSIS

Por décadas, el choque séptico se ha atribuido a una respuesta inmune sobreactivada. Sin embargo, la modulación inmune ha fallado en reducir la mortalidad, lo que pone en duda el papel causal de la respuesta inmune en el desarrollo del choque séptico. Una teoría postula que el choque séptico es el resultado de una acumulación generalizada de peróxido de hidrógeno, un tóxico para las células, generado como consecuencia del estado hipermetabólico que acompaña a la respuesta inmune⁶. El choque séptico causa una falla progresiva de los mecanismos vitales de la homeostasis, lo que resulta en inmunosupresión, coagulopatía y disfunción microvascular, manifestado clínicamente en hipotensión refractaria y disfunción orgánica múltiple.

La respuesta hipermetabólica que acompaña a la respuesta inflamatoria sistémica, exige mayores demandas sobre la reserva energética. Un elemento crucial que disminuye de manera temprana conforme progresa el choque séptico es el glutatión. El glutatión es el principal suplemento responsable de suministrar equivalentes reductores para neutralizar el peróxido de hidrógeno. Sin glutatión, el peróxido de hidrógeno puede elevarse a niveles tóxicos en los tejidos y en la sangre, lo que puede condicionar daño oxidativo grave a los diferentes órganos y la microvasculatura. La exposición continua al peróxido de hidrógeno puede resultar en la disfunción microvascular, fuga capilar y choque séptico. La evidencia científica que demuestra la estrecha relación entre la disfunción orgánica y los niveles elevados de peróxido de hidrógeno en pacientes con choque séptico va en incremento³⁹ (**figura 5**).

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Existe una gran cantidad de componentes derivados de todas estas reacciones que pueden ser considerados como marcadores de estrés oxidativo en sepsis. Así mismo, se han desarrollado diferentes técnicas para medirlos. Sin embargo, aún no estamos en la posibilidad para identificar un estándar de referencia para la evaluación del estrés oxidativo⁴⁰. El método ideal para medir las especies reactivas de oxígeno es su concentración sérica, pero al ser moléculas lábiles e inestables se dificulta su determinación.

Los radicales libres son moléculas de vida media muy corta, solo es posible medirlos por medio de una resonancia paramagnética de electrones (RPE). La RPE se ha aplicado de manera efectiva en modelos animales, y aunque es difícil, no es imposible aplicarlo en humanos. A excepción del ascorbilo, radical libre presente en humanos sanos, las variaciones en la intensidad de la señal del RPE se han propuesto como un marcador de estrés oxidante. Sin embargo, aún no se han identificado ni los valores, ni las variaciones normales en la intensidad del RPE.

La producción global de oxidantes producida por fagocitos estimulados puede ser medida por

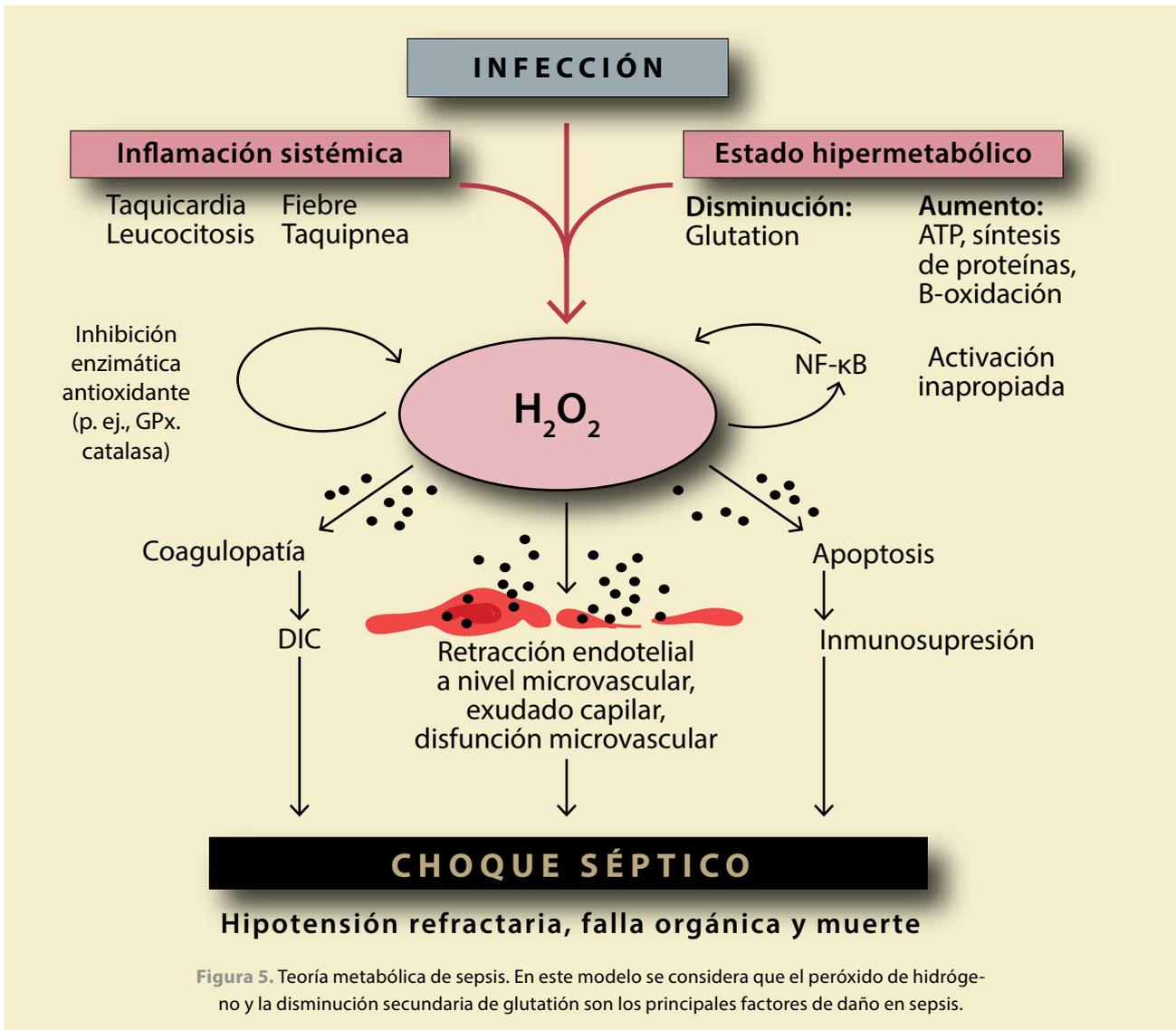
quimioluminiscencia en células recién aisladas, estimuladas *ex vivo*. Este método no permite una identificación clara de las ERO que se han producido. Se han aplicado muchos métodos indirectos para medir productos estables derivados de la actividad de las ERO en las biomoléculas: isoprostanos, hidroxinonenal, peróxidos lipídicos, proteínas nitradas y oxidadas, compuestos clorinados, glutatión oxidado y malondialdehído, el cual se detecta como reactantes de los ácidos tiobarbitúricos. Estas estrategias no son específicas para demostrar estrés oxidante y tienen muy alto riesgo de arrojar falsos reportes por artefactos^{40,41}.

El tratamiento con inhibidores de la síntesis de ON, ha demostrado mejorar las variables hemodinámicas y la supervivencia en modelos animales de choque séptico. En humanos, la inhibición de la síntesis de ON, ha demostrado alterar las variables hemodinámicas en estudios a corto plazo; sin embargo, aún no se han demostrado los efectos de esta estrategia en estudios más prolongados⁴⁰.

La inyección de lipopolisacáridos en un modelo experimental de sepsis, indujo hipotensión temprana e incremento en la expresión de ONs-2, lo que potencia la actividad de mieloperoxidasa y los metabolitos de ON en el músculo esquelético. En un modelo experimental de ligadura-punción del íleo terminal en ratas, se demostró que al presentar signos de disfunción orgánica múltiple se origina una pobre respuesta a vasoconstrictores y una mortalidad de alrededor del 75%. Sin embargo, si se ministra previamente 7-nitroindazol (inhibidor de la síntesis de óxido nítrico neuronal) se previenen estas alteraciones y reduce la mortalidad, a pesar de que la aplicación de 7-nitroindazol como antioxidante después de la ligadura, no tiene ningún efecto¹⁷.

CONCLUSIONES

Durante los últimos años, existe un claro incremento en la cantidad de información que demuestra el papel de las especies reactivas de oxígeno con particular atención en el superóxido, peroxinitritio y óxido nítrico, en la fisiopatología del choque séptico. Por lo que es necesario comprender la formación y los mecanismos de señalización y transducción con el fin de modificar el curso de la



enfermedad y así poder desarrollar nuevos objetivos terapéuticos para mejorar la sobrevida de nuestros enfermos.

CONFLICTO DE INTERESES

Sin conflicto de intereses por declarar por ninguno de los autores. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schorr C, Zanotti S, Dellinger P. Severe sepsis and septic shock. Management and performance improvement. *Virulence*. 2014;5:190-99.
2. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD.

- Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cirugía y Cirujanos*. 2009; 77:301-8.
3. Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, Lee WL. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2011;3:88-125.
4. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, Hayden DL, Hennessy L, Moore EE, et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med*. 2011;208:2581-90.
5. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin*. 2009;25(4):677-702.
6. Pravda J. Metabolic theory of septic shock. *World J Crit Care Med*. 2014;3:45-54.
7. Le Bras M, Clement MV, Pervaiz S, Brenner C. Reactive

- oxygen species and the mitochondrial signaling pathway of cell death. *Histol Histopathol.* 2005;20:205-20.
8. Apel K, Hirt H. Reactive Oxygen Species: Metabolism, Oxidative Stress, and Signal Transduction. *Annu Rev Plant Biol.* 2004;55:373-99.
 9. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry.* 2005;12:1161-208.
 10. Cadenas E, Sies H. The lag phase. *Free Radical Research.* 1998;28:601-9.
 11. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med.* 1991;91:14-22.
 12. Lambeth JD. Nox/Duox family of nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate) oxidases. *Current Opinion in Hematology.* 2002;9:11-17.
 13. Antunes F, Cadenas E. Estimation of H²O² gradients across biomembranes. *FEBS Letters.* 2000;475:121-6.
 14. Pastor N, Weinstein H, Jamison E, Brenowitz M. A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBP DNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequence specific binding. *Journal of Molecular. Biology.* 2000;304:55-68.
 15. Leonard SS, Harris GK, Shi X. Metal induced oxidative stress and signal transduction. *Free Radical Biology and Medicine.* 2004;37:1921-42.
 16. Liochev SI, Fridovich I. The Haber-Weiss cycle—70 years later: An alternative view. *Redox Report.* 2002;7:55-7.
 17. Duma D, Fernandes D, Bonini MG, Stadler K, Mason RP, et al. NOS-1-derived NO is an essential triggering signal for the development of systemic inflammatory responses. *European Journal of Pharmacology.* 2011; 668:285-92.
 18. Cadenas E. Basic mechanisms of antioxidant activity. *Biofactors.* 1997;6:391-7.
 19. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol.* 2011;30:16-34.
 20. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454:428-35.
 21. Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S, Zhang H, Slutsky AS, Ignarro LJ, Napoli C. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radic Biol Med.* 2006;40:398-406.
 22. Volk T, Kox WJ. Endothelium function in sepsis. *Inflamm Res* 2000; 49: 185-198.
 23. Bernal ME, Varon J, Acosta P, Montagnier L. Oxidative stress in critical care medicine. *Int J Clin Pract.* 2010; 64:1480-8.
 24. Shumer W, Gupta TK, Moss GS, Nyhus L. Effect of endotoxemia on liver cell mitochondria in man. *Ann Surg.* 1970; 171:875-82.
 25. Callahan LA, Stofan DA, Szweda LI, Nethery DE, Supinski GS. Free radicals alter maximal diaphragmatic mitochondrial oxygen consumption in endotoxin induced sepsis. *Free Radic Biol Med.* 2001;30:129-38.
 26. Boveris A, Alvarez S, Navarro A. The role of mitochondrial nitric oxide synthase in inflammation and septic shock. *Free Radic Biol Med.* 2002;33:1186-93.
 27. Svistunenko DA, Davies N, Brealey D, Singer M, Cooper CE. Mitochondrial dysfunction in patients with severe sepsis: an EPR interrogation of individual respiratory chain components. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1757:262-72.
 28. Salvemini D, Cuzzocrea S. Oxidative stress in septic shock and disseminated intravascular coagulation. *Free Radic Biol Med.* 2002;33: 1173-85.
 29. Macarthur H, Westfall TC, Riley, Misko TP, Salvemini D. Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock. *Proc Natl Acad Sci.* 2000;97:9753-8.
 30. Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Kinoshita Y, Ogawa H. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 2003;31:1048-52.
 31. Luchtemberg MN, Petronilho F, Constantino L, Gelain DP, Andrades M, Ritter C, et al. Xanthine oxidase activity in patients with sepsis. *Clin Biochem* 2008;41:1186- 90.
 32. Kirkeboen KA, Strand OA. The Role of nitric oxide in sepsis— an overview. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:275-88.
 33. Parratt JR. Nitric oxide. A key mediator in sepsis and endotoxaemia. *J Physiol Pharmacol.* 1997;48:493-506.
 34. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev.* 2001;53:135-59.
 35. Szabo C. Nitric oxide, peroxynitrite and poly (ADP-Ribose) synthase: biochemistry and pathophysiological implications. En: Rubanyi GM (ed). *Pathophysiology and clinical application of nitric oxide.* Harwood, NJ: Academic Publishers; 1999. pp 69-98.
 36. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Me.* 20;1992:864-74.
 37. Phelps DT, Ferro TJ, Higgins PJ, Shankar R, Parker DM, Johnson A. TNF-alpha induces peroxynitrite-mediated depletion of lung endothelial glutathione via protein kinase C. *Am. J. Physiol.* 1995;269:L551-9.
 38. Bindoli A, Deeb DJ, Rigobello MP, Galzigna L. Direct and respiratory chain-mediated redox cycling of adrenochrome. *Biochim Biophys Acta.* 1990;1016:349-56.
 39. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med.* 2009;30:1-12.
 40. Rahman I, Biswas SK. Noninvasive biomarkers of oxidative stress: reproducibility and methodological issues. *Redox Rep.* 2004;9:125-43.
 41. Salvemini D, Wang ZQ, Stern MK, Currie MG, Misko TB. Peroxynitrite decomposition catalysts: therapeutics for peroxynitrite-mediated pathology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:2659-63.

Miositis osificante circunscrita

Luis Gerardo Domínguez-Gasca^a, Jorge Mora-Constantino^b, Luis Gerardo Domínguez-Carrillo^c



Foto: Archivo

La osificación heterotópica, descrita por Patin en 1692¹, se define como la formación de hueso laminar dentro de estructuras tisulares donde no existe normalmente hueso. Se distinguen 3 tipos: la miositis osificante circunscrita (MOC), la forma progresiva, y la traumática localizada.

La MOC se inicia por traumatismo menor repetitivo sobre el músculo o grupo muscular, puede ser asintomática o puede causar limitación y molestias progresivas²; en el deportista su mayor frecuencia es en el cuádriceps. En el músculo lesionado se produce infiltración proliferativa de células mesenquimales indiferenciadas, y forma una masa de fibroblastos inmaduros en el centro de la lesión, asociada a focos de microhemorragia intersticial. El proceso de cicatrización no consiste en la habitual formación de tejido fibroso, sino en el depósito de sales de calcio.

Los estudios anatomopatológicos muestran una masa de fibroblastos inmaduros en el centro y, en la periferia, islotes de tejido osteoide desorganizado³. Se muestran 3 casos de MOC: mujer de 43 años cuyo trabajo desde hace 20 años consistía en cargar rollos de tela (**figura 1**); varón de 46 años



Foto: Cortesía del autor

Figura 1. Radiografía lateral de columna cervical que muestra osificación heterotópica (miositis osificante circunscrita) a nivel de ligamento cervical posterior de C4 a C6 en la inserción ligamentaria de los músculos trapecios en mujer de 43 años dedicada a cargar rollos de tela durante 20 años.

^aResidente de Traumatología y Ortopedia. Hospital General de León. Guanajuato. México.

^bJefe del Servicio de Imagenología. Hospital Ángeles León. Guanajuato. México.

^cEspecialista en Medicina de Rehabilitación. Profesor de la Facultad de Medicina de León. Universidad de Guanajuato. Guanajuato. México.

Correspondencia: lgdominguez@hotmail.com

Recibido: 26-marzo-2015. Aceptado: 14-septiembre-2015.



Foto: Cortesía del autor

Figura 2. Radiografía lateral de columna cervical de varón de 46 años, con 25 años de trabajo de estibador, la cual muestra: miositis osificante circunscrita de C4 a C6, en ligamento nuchal en la inserción ligamentaria de ambos trapecios, al igual que en vértice de apófisis espinosa de C7.



Foto: Cortesía del autor

Figura 2. Radiografía lateral de columna cervical en donde se observa osificación heterotópica incipiente en ligamento nuchal posterior a nivel de C5, en masculino de 26 años, con 10 años de trabajo en fontanería.

que desde hace 25 años laboraba como estibador en una bodega (**figura 2**); masculino de 26 años, con 10 años de trabajo en fontanería (**figura 3**). Estos pacientes realizan movimientos repetitivos contra carga repetitiva durante 8 horas de trabajo por 5 días de la semana, por lo que se origina una lesión muscular por sobreuso; su sintomatología es: dolor moderado y sensación de rigidez de cuello principalmente al momento de levantarse, que cede espontáneamente con movimiento de calentamiento muscular; se encuentra en la exploración a estos pacientes, músculos paravertebrales cervicales, trapecios, esplenios y angular del omoplato con sensación de tirantez, se palpan en todos los casos, masas alargadas por arriba de apófisis espinosa de C7 localizadas en la línea media, limitando la flexión de columna cervical por rigidez muscular; se anota que son casos crónicos, el tratamiento implica: a) modificación de las actividades laborales, b) termoterapia con aplicación de compresas, c) ejercicios de estiramiento moderado en flexión de músculos de nuca, d) analgésicos simples como paracetamol en caso de dolor y relajantes musculares de uso nocturno en caso necesario. La evolución de los pacientes después de 60 días de tratamiento fue satisfactoria por disminución de la sensación de rigidez cervical, aumento de los grados de flexión cervical y desaparición de dolor matutino. Se anota que se logró cambio de puesto laboral gracias a reporte médico. Debe efectuarse diagnóstico diferencial con la miositis (fibrodiasplasia) osificante progresiva⁴ o enfermedad de Münchmeyer, padecimiento raro de origen desconocido, que se presenta en niños, adolescentes o adultos jóvenes y produce una difusa calcificación ectópica y osificación en fascias, aponeurosis y otras estructuras fibrosas relacionadas con el músculo. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geschickter CF, Maseritz I. Myositis ossificans. *J Bone Joint Surg Am* 1938; 20: 661–674.
2. Alcázar PA, Campos GJ. Miositis osificante cervical secundaria a manipulación. *Radiología*. 2014; 56: 755-756.
3. Vanden BL, Vanderstraeten. Heterotopic Ossification. *J Rehabil Med* 2005; 37: 129–136.
4. Márquez CE, Paz PE, Pérez SG. Miositis osificante progresiva. *Medisan* 2001; 5:73-77.

Síndrome de Lady Windermere como causa de tos crónica. A propósito de un caso



José León Valdivies Yusbíel^a, Reinaldo B. Sánchez de la Osa^b, Liliana Osés Herrera^c

Resumen

Las mycobacterias no tuberculosas son poco reconocidas en la actualidad, pero su prevalencia se incrementa al sospechar su presencia en inmunodeprimidos o en enfermedades crónicas como la fibrosis quística. Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de síndrome de Lady Windermere con tos crónica. Se realizó tomografía computarizada donde se observaron bronquiectasias en el segmento lingular del

pulmón izquierdo y en los lóbulos medio e inferior del derecho. En la broncoscopia se aisló complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*. El no considerar en el diagnóstico de pacientes con tos crónica y sin factores predisponentes a las mycobacterias atrasa el diagnóstico y se acelera el deterioro clínico del paciente.

Palabras clave: Bronquiectasias, complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, síndrome de Lady Windermere, tos crónica.

Lady Windermere Syndrome as a cause of chronic cough. Report of a case

Abstract

The nontuberculous mycobacteria are rarely recognized today in the world, being increased their prevalence about to departure of their suspicion in chronic illnesses such as immunocompromised patients and cystic fibrosis. We present a case with diagnosis of syndrome of Lady Windermere about to departure of a square of chronic cough. Computed tomography was performed where bilateral bronchiectasis is observed in the left lingual segment and right upper lobe. In the Bronchoscopy was isolated complex *Mycobacterium avium-intracellulare*. The lack of suspicion of nontuberculous mycobacteria in patient without risk factors, with a square

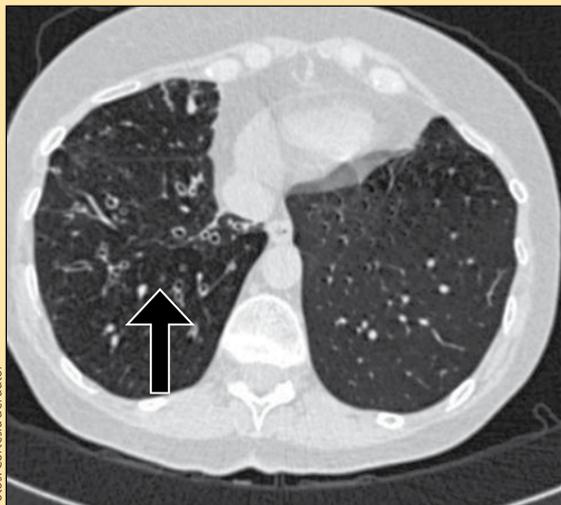
^aServicio de Neumotisiología. Hospital Neumológico de Cuba Benéfico Jurídico. La Habana. Cuba.

^bServicio de Imagenología. Hospital Neumológico de Cuba Benéfico Jurídico. La Habana. Cuba.

^cServicio de Medicina bucal. Universidad de Medicina de Cienfuegos. Cienfuegos. Cuba.

Correspondencia: yusbíel@infomed.sld.cu

Recibido: 22-junio-2015. Aceptado: 14-septiembre-2015.



Fotos: Cortesía del autor

of chronic cough leads to the delay in the diagnosis and the patient's clinical deterioration.

Key words: bronchiectasis, Mycobacterium avium-intracellulare complex, Lady Windermere Syndrome, chronic cough.

INTRODUCCIÓN

En la antigüedad, las micobacterias no tuberculosas eran contaminantes de laboratorio o colonizadoras de la vía aérea, sin causar enfermedad. Actualmente, se sabe que producen cuadros clínicos que pueden variar desde los subclínicos a la destrucción extensa del tejido pulmonar¹.

Existen 3 formas prototípicas de infección pulmonar: “patrón similar tuberculosis”, con infiltrados con o sin cavitación en lóbulos superiores observadas más frecuentemente en hombres adultos que padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fumadores; la presentación con “nódulos” o “bronquiectasias nodulares”, manifiesta en mujeres delgadas, mayores, no fumadoras (síndrome de Lady Windermere), y “neumonía por hipersensibilidad” asociada a la exposición de sistemas contenedores de agua².

En 1992, Reich y Johnson³ describieron 6 mujeres que presentaban enfermedad pulmonar y micobacterias no tuberculosas con bronquiectasias en el lóbulo medio y llingula, inmunocompetentes, sin antecedentes de tabaquismo o enfermedad pulmonar previa. Estos autores postularon la supresión voluntaria de la tos responsable de la imposibilidad para remover las secreciones infectadas de las vías aéreas, lo que predisponía al desarrollo de bronquiectasias.

Lo llamaron *síndrome de Lady Windermere*, en alusión a la obra *El abanico de Lady Windermere* de Oscar Wilde, una obra de teatro en cuatro actos, estrenada el 22 de febrero de 1892 en el Teatro St.

Figura 1. En la radiografía no se evidencian alteraciones pulmonares. En la tomografía, bronquiectasias del segmento lingular (flecha blanca) y lóbulos medio e inferior derecho (flecha negra).

Tabla 1. Valores de exámenes complementarios de laboratorio	
Hemoglobina (Hb)	125 g/l
Hematocrito (Hto)	038 vol. %
Leucograma	9,47 x 10 ⁹
Polimorfonucleares	065
Linfocitos	031
Eosinófilos	002
Monocitos	002
Eritrocitos	14 mm/h
Tiempo de sangramiento	1 ^{1/2} '
Tiempo de coagulación	8'
Conteo de plaquetas	245 x 10 ⁹
TGP	26 unidades
TGO	18 unidades
GGT	33 unidades
Glicemia	4.8 mmol/L
Creatinina	75 mmol/L
Espudo BAAR I (D) y (C)	Cod. 3
Espudo citológico	Negativo
Lavado bronquial bacteriológico	Microbiota normal
Lavado bronquial BAAR (D) y (C)	Cod. 3

BAAR: bacilo ácido alcohol resistente; GGT: gammaglutamil transpeptidasa; Hto: hematocrito; Hb: hemoglobina; TGO: transaminasa glutamicooxalacética; TGP: transaminasa glutamicopirúvica.

James de Londres, donde la protagonista suprimía la tos de forma voluntaria^{4,5}. El *Mycobacterium avium complex* es la mycobacteria tuberculosa que con más frecuencia puede ser capaz de producir enfermedad en humanos⁶. Puede causar enfermedad pulmonar progresiva y provoca falla respiratoria e incluso la muerte en individuos previamente sanos. Al parecer, la prevalencia está incrementándose, debido a su búsqueda en patologías como bronquiectasias y fibrosis quística⁷.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 58 años de edad, no fumadora, con serología VIH negativa, como antecedentes de salud, que acude a consulta porque desde hace 3 meses presenta tos que aparece en todo momento del día con expectoración sobre todo en la mañana y que se acompaña de decaimiento. Refiere haber sido tratada en múltiples ocasiones, sin mejoría. Al examen físico se constató un murmullo vesicular disminuido y *pectum excavatum*.

Se le realizó una radiografía de tórax donde no

se observaron alteraciones pleuropulmonares y lo mismo ocurrió en la radiografía de senos paranasales. Se le realizó estudio endoscópico donde no se informó alteraciones de la mucosa gástrica. En la prueba funcional, se informó un trastorno obstructivo de intensidad leve con respuesta significativa al broncodilatador. Con estos datos, se realizó una tomografía de pulmón donde se notaron múltiples bronquiectasias en los segmentos lingulares del pulmón izquierdo y en los lóbulos medio e inferior del derecho. Se realizó una broncoscopia donde se informa secreciones bronquiales blanco-amarillentas en ambos árboles bronquiales y se realizó lavado bronquial. Los exámenes de laboratorio clínico se muestran en la **tabla 1**.

Histopatológicamente, se describió un infiltrado inflamatorio con predominio eosinofílico. El examen directo y el estudio micológico, resultaron negativos. El cultivo bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) fue positivo, codificación 3, aislándose complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI).

En 1992, Reich y Johnson describieron 6 mujeres que presentaban enfermedad pulmonar y mycobacterias no tuberculosas con bronquiectasias en el lóbulo medio y llingula, inmunocompetentes, sin antecedentes de tabaquismo o enfermedad pulmonar. Postularon la supresión voluntaria de la tos responsable de la imposibilidad para remover las secreciones infectadas de las vías aéreas, lo que predisponía al desarrollo de bronquiectasias. Lo llamaron síndrome de Lady Windermere, en alusión a la obra *El abanico de Lady Windermere*, donde la protagonista suprimía la tos de forma voluntaria. El *Mycobacterium avium complex* es la mycobacteria tuberculosa que con más frecuencia puede producir enfermedad en humanos.

Establecido el diagnóstico se le indicó tratamiento con etambutol (4 tabletas de 250 mg/día) + claritromicina (500 mg cada 12 h) + rifampicina (2 tabletas de 300 mg/día). Cumplió un año de tratamiento que incluía fisioterapia respiratoria. Durante los 2 años de seguimiento no se ha vuelto a aislar la mycobacteria. La tos ha desaparecido, hecho que ocurrió al octavo mes del tratamiento.

DISCUSIÓN

La tos es uno de los síntomas respiratorios más frecuentes que puede manifestarse de forma aguda o crónica. En esta paciente, por su duración de más de 3 meses, se trata de una tos crónica. Ante un paciente de este tipo es válido realizar el diagnóstico diferencial de las entidades más comunes que producen tos crónica, entre ellas, la sinusitis crónica, manifestándose un síndrome de goteo nasal posterior, que no es el caso, debido a que no reportó cefalea vespertina ni secreción purulenta por la nariz, además no aparece lagrimeo, ni fiebre; no hubo dolor a la percusión de los senos ni la palpación de los puntos dolorosos, y la radiografía es negativa. La paciente no es fumadora, por lo que ya está descartado que la exposición al tabaco sea la causa

de la tos. De igual modo, no es asmática lo que nos hace descartar esta entidad como causa de tos crónica. La otra entidad que produce tos crónica, con frecuencia es el reflujo gastroesofágico, lo que descartamos por la ausencia de síntomas digestivos, así como que durante la exploración endoscópica no se encontraron manifestaciones orgánicas que establecieran el diagnóstico.

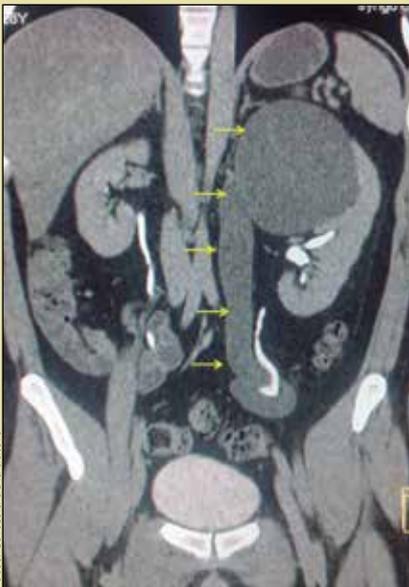
Desde que se realizaron los estudios y que no hubo evidencia de las entidades más frecuentes, se decidió realizar una tomografía de pulmón que hizo evidente las múltiples bronquiectasias en la llingula y los lóbulos medio e inferior del pulmón derecho. Se sospechó entonces que pudiera tratarse de una enfermedad producida por un germen atípico, por lo que se realizó una broncoscopia, y así poder llegar al diagnóstico de un complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, lo que llevó a concluir que la causa de la tos era el síndrome de Lady Windermere. En este caso se presenta una rara causa de tos crónica, la que con el empleo adecuado del método clínico y de los medios de diagnóstico adecuados, pueden establecer el diagnóstico y en consecuencia el tratamiento adecuado. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Griffith DE, Wallace RJ Jr. Treatment of nontuberculous mycobacterial infections of the lung in HIV-negative patients. En: Basow DS (editor). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2009.
2. Arend SM, van Soolingen D, Ottenhoff TH. Diagnosis and treatment of lung infection with nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15:201-8.
3. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest*. 1992;101:1605-9.
4. Wilde O. Lady Windermere's Fan. Publicado en *The Importance of Being Earnest and Other Plays*. London: Penguin; 1940. ISBN 0-14-048209-1.
5. Baran E. *Mycobacterium avium complex* en paciente inmunocompetente. *Neumol Cir Torax*. 2012;71(2):170-3.
6. Hopewell P, Bloom B. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. En: Murray J, Nadel J (eds). *Textbook of respiratory medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2000. pp 1090-105.
7. Field SK, Fisher D, Cowie RL. *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest*. 2004;126:566-81.

Haga su diagnóstico

Guadalupe Marlene Pérez Quintana^{a,b}



Fotos: Cortesía de la autora

Paciente varón de 37 años con antecedentes de disuria, poliaquiuria, tenesmo e infecciones urinarias de repetición.

1. ¿Qué tipo de estudio se realizó en este caso?

- a) Resonancia magnética con contraste intravenoso (IV).
- b) Urotomografía.
- c) Tomografía de abdomen en fase simple.
- d) Angiotomografía de abdomen con reconstrucciones 3D.

2. ¿Cuál de las siguientes patologías no se relaciona con infecciones recurrentes de vías urinarias?

- a) Ureterocele.
- b) Divertículo vesical.
- c) Divertículo de Meckel y divertículo de Zenker.
- d) Doble sistema colector.

3. ¿Qué alteración se observa en las imágenes que se presentan?

- a) Tumor sólido del uréter e hidronefrosis izquierda.
- b) Neoformación hipervascular del riñón derecho.
- c) Quiste dependiente de la pared vesical.
- d) Doble sistema colector izquierdo con dilatación del sistema colector inferior e hidronefrosis.

4. ¿En relación con las imágenes presentadas en este caso, cuál sería su diagnóstico probable?

- a) Divertículo de Meckel.
- b) Ureterocele derecho.
- c) Divertículo vesical dependiente de la pared vesical posterior.
- d) Doble sistema colector renal izquierdo con dilatación del sistema colector inferior e hidronefrosis.

^aResidente de 4.º año. Imagenología Diagnóstica y Terapéutica. Hospital Ángeles Pedregal. México, D.F.

^bDivisión de Posgrado. Facultad de Medicina. UNAM. México, D.F.

5. *Relacione los diagnósticos de la columna izquierda con la definición correspondiente en la columna de la derecha*

- a) Divertículo de Meckel.
- b) Ureterocele.
- c) Divertículo vesical.
- d) Divertículo de Zenker.

- () Hernia de la mucosa vesical a través de las fibras musculares de la pared.
- () Pequeño saco ciego presente en el intestino delgado al nacimiento.
- () Dilatación quística del uréter distal intravesical (dentro de la vejiga urinaria).
- () Divertículo de la pared posterior de la hipofaringe ubicado inmediatamente por encima del esfínter esofágico superior.



BIBLIOGRAFÍA

- Gutfrajnd-Feldmann RE, Kibanov V, González-Domínguez M. Resección del divertículo vesical sintomático por vía laparoscópica. *Revista mexicana de urología*. 2009;69(05):247-50.
- Walsh, Retik, Vaughan, Wein. *Camppbell. Urología*. 9a edición. México: Ed Panamericana; 2007.

Respuestas
1. (b)
2. (c)
3. (d)
4. (d)
5. (c, a, b, d)

Bronquitis aguda

Caso CONAMED

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

En la atención médica, los accidentes, incidentes, complicaciones, falta de información y de consentimiento, el retraso en la aplicación de tratamientos, o bien, el exceso en la utilización de los medios diagnóstico-terapéuticos, entre otros, pueden ser causa de inconformidad en el paciente.

SÍNTESIS DE LA QUEJA

Paciente mujer que, por presentar tos de varios días de evolución, consultó al neumólogo demandado, quien le realizó diversos estudios cuyos resultados fueron normales. La hospitalizó para efectuar más estudios y la dio de alta aunque la tos persistía. Ella considera que el médico incurrió en mala práctica, ya que no solucionó su problema de salud, y que la hospitalización y que no necesitaba los estudios que le indicó.

RESUMEN

Paciente mujer de 50 años de edad que consultó al neumólogo por presentar tos, escurrimiento nasal y

dolor de cabeza de 9 días de evolución. El demandado le realizó una espirometría que se encontró en parámetros normales, por lo que integró un diagnóstico de bronquitis aguda e indicó tratamiento médico. A los 5 días acudió nuevamente a revisión, la tos persistía y se agregó dolor retroesternal y disnea de medianos esfuerzos; el demandado la reportó sin datos de insuficiencia respiratoria ni descompensación hemodinámica, sin embargo, la hospitalizó para realizar estudios.

Durante la estancia hospitalaria se reportó sin fiebre, sin datos de insuficiencia respiratoria (frecuencia respiratoria de 22) ni descontrol hemodinámico (frecuencia cardíaca de 80 latidos por minuto, tensión arterial de 110/70); fue manejada con antibiótico intravenoso, antihistamínico, analgésico y corticosteroide. Egresó con diagnóstico de hiperreactividad bronquial e infección de vías respiratorias altas.

^aDirectora de la Sala Arbitral. Dirección General de Arbitraje. CONAMED. México, D.F.

^bDirector Médico. Sala Arbitral. CONAMED. México, D.F.



Foto: Archivo

ANÁLISIS DEL CASO

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

Con base en la literatura de la especialidad, la tos crónica (productiva o no) es aquella que persiste durante 6 semanas o más; en su estudio se deben investigar síntomas o signos de alarma como: pérdida de peso, astenia, adinamia, anorexia, fiebre prolongada, diaforesis, hemoptisis, hemoptoicos, disnea (en reposo o de esfuerzo); asimismo, se debe interrogar sobre antecedentes de exposición a irritantes respiratorios (tabaquismo activo o pasivo), contaminación ambiental, exposición ocupacional a polvo o humo, ingestión de medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o betabloqueadores, entre otros¹.

La evaluación inicial del paciente con tos crónica debe incluir radiografía de tórax posteroanterior y lateral izquierda, aunque sólo 31% de las radiografías dan resultados anormales. La espirometría debe realizarse cuando existen datos de obstrucción aérea¹. Las indicaciones para realizar broncoscopia incluyen valoración de signos o síntomas (hemoptisis, tos, sibilancias localizadas, etc.), anomalías radiológicas (masas, infiltrados localizados o difusos y atelectasias), diagnóstico microbiológico de infecciones respiratorias y valoración de adenopatías mediastínicas^{2,3}.

La bronquitis aguda consiste en la inflamación de la tráquea, bronquios y bronquiolos, resultado generalmente de infección del tracto respiratorio de origen viral. Los síntomas que se pueden presentar son tos constante de inicio reciente que empeora por la noche, con o sin expectoración, de duración aproximada de 10 a 2 semanas, y en ocasiones fiebre; en casos graves, disnea y cianosis. Los hallazgos a la exploración física son variables y pueden incluir: sibilancias, uso de músculos accesorios, disminución de capacidad inspiratoria, conjuntivitis y adenopatía, entre otros⁴.

El diagnóstico de bronquitis aguda es clínico y se apoya en análisis de laboratorio y estudios de gabinete. En pacientes con tos aguda y producción de esputo sugestivos de bronquitis aguda, la historia clínica y exploración física completa tienen elevada precisión para integrar el diagnóstico de neumonía, la presencia de taquicardia (más de 100 latidos por minuto), taquipnea (más de 24 respiraciones por minuto), fiebre (más de 38 °C), datos de consolidación, egofonía y frémito, son suficientes. En el cultivo viral, pruebas serológicas y análisis de esputo, la probabilidad de aislar el microorganismo responsable es muy baja⁴.

En pacientes con bronquitis aguda, el tratamiento debe ser sintomático; los antitusígenos son útiles y pueden ser utilizados como tratamiento a corto plazo para aliviar los síntomas de la tos. El tratamiento de rutina con antibióticos no está justificado; no se recomienda el uso de broncodilatadores β 2-agonistas, ni de mucolíticos⁴.

La hospitalización está indicada cuando el paciente presenta descompensación de comorbilidades,

insuficiencia respiratoria (frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno menor de 90%), inestabilidad hemodinámica (tensión arterial menor de 90/60, frecuencia cardíaca mayor de 120 latidos por minuto)⁴.

Por otra parte, la influenza es una infección vírica; su cuadro clínico se caracteriza por fiebre superior a 38.5 °C, tos, cefalea intensa, mialgias, artralgias, odinofagia, rinorrea, cansancio extremo, irritación de ojos, náusea, vómito y diarrea. Los datos de alarma en adultos son: dificultad para respirar, vómito o diarrea persistentes, trastornos del estado de conciencia, deterioro agudo de la función cardíaca, agravamiento de enfermedad crónica.

Cuando existen datos de alarma, la conducta médica debe ser: hospitalización, toma de muestra para la prueba rápida de influenza, valorar ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva, toma de muestra de vías respiratorias para estudio, tratamiento antiviral, antimicrobiano si se requiere, seguimiento de contactos. De no existir datos de alarma, se debe brindar tratamiento antiviral ambulatorio, control por Consulta Externa y medidas preventivas⁵.

En el presente caso, el 9 de enero de 2014 la paciente consultó al demandado por presentar, con 9 días de evolución, tos, sibilancias, escurrimiento nasal, cefalea y ataque al estado general. En la exploración física reportó tensión arterial de 120/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 88 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 32 respiraciones, temperatura de 37 °C, palidez de tegumentos, saturación de oxígeno de 92%, orofaringe hiperémica, descarga nasal posterior, cuello con adenopatía pequeña en cadena cervical submaxilar, y campos pulmonares con estertores subcrepitantes bilaterales.

El demandado efectuó espirometría, que se encontró en parámetros normales. El diagnóstico fue de bronquitis aguda, e indicó corticosteroide, antitusígeno, broncodilatador y analgésico, como lo demostró la nota de Consulta Externa.

En esta atención brindada por el demandado en Consulta Externa, no se observan irregularidades, ya que mediante interrogatorio y exploración física integró el diagnóstico de bronquitis aguda e indicó el tratamiento apropiado.

La paciente refirió que el 14 de enero de 2014

La tos crónica (productiva o no) es aquella que persiste durante 6 semanas o más; en su estudio se deben investigar síntomas o signos de alarma como: pérdida de peso, astenia, adinamia, anorexia, fiebre prolongada, diaforesis, hemoptisis, hemoptoicos, disnea (en reposo o de esfuerzo); asimismo, se debe interrogar sobre antecedentes de exposición a irritantes respiratorios (tabaquismo activo o pasivo), contaminación ambiental, exposición ocupacional a polvo o humo, ingestión de medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o betabloqueadores, entre otros.

continuaba con tos, por lo que nuevamente consultó al demandado, quien sólo la examinó con estetoscopio y sugirió que se internara para efectuar algunos estudios.

En el expediente clínico existe nota de ingreso al Servicio de Urgencias del 14 de enero de 2014, la cual reportó tos intensa en accesos, dolor retroesternal y disnea de medianos esfuerzos, tensión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 80, frecuencia respiratoria de 22 y temperatura de 36.6 °C; la radiografía de tórax no mostró evidencias de alteraciones pulmonares. Diagnóstico: bronquitis aguda y broncoespasmo a descartar tos por alérgicas, ingresar a hospitalización.

Esta nota demuestra que el demandado incurrió en mala práctica, por negligencia, al haber indicado de manera injustificada la hospitalización de la paciente, quien no presentaba datos de inestabilidad hemodinámica, insuficiencia respiratoria, hipoxemia, ni descompensación de comorbilidades.

La nota de evolución del 14 de enero de 2014, señala que el demandado solicitó tomografía de tórax (simple y contrastada), espirometría con broncodilatador, prueba rápida de influenza y estudios de laboratorio, entre ellos: pruebas de función hepática, perfil de lípidos, proteínas, amilasa y lipasa.

En pacientes con bronquitis aguda, el tratamiento debe ser sintomático; los antitusígenos son útiles y pueden ser utilizados como tratamiento a corto plazo para aliviar los síntomas de la tos. El tratamiento de rutina con antibióticos no está justificado; no se recomienda el uso de broncodilatadores β 2-agonistas, ni de mucolíticos.

La hospitalización está indicada al presentar descompensación de comorbilidades, insuficiencia respiratoria (frecuencia respiratoria mayor de 30 rpm, saturación de oxígeno menor de 90%), inestabilidad hemodinámica (tensión arterial menor de 90/60, frecuencia cardíaca mayor de 120 lpm).

Como tratamiento indicó omeprazol, ketorolaco, nebulizaciones con fluticasona, antihistamínico y antibiótico (levofloxacino).

De esta forma, está demostrado que el médico demandado incurrió en mala práctica, al solicitar estudios innecesarios: tomografía computarizada de tórax a pesar de que la radiografía no mostró alteraciones pulmonares; otra espirometría pese a que una semana antes ya había realizado una que resultó en parámetros normales; prueba rápida de influenza sin que la paciente presentara cuadro clínico sugestivo de esta enfermedad, y efectuó estudios de laboratorio (pruebas de función hepática, perfil de lípidos, proteínas, amilasa y lipasa) que no se relacionan con la patología pulmonar de la paciente. De igual forma, indicó terapia antibiótica, la cual no está justificada como tratamiento de rutina en bronquitis aguda.

La paciente permaneció hospitalizada hasta el 16 de enero de 2014 con el mismo tratamiento, y fue dada de alta con diagnóstico de hiperreactividad bronquial más infección de vías respiratorias, con tratamiento mediante broncodilatadores en spray y antibiótico.

Después del egreso hospitalario persistió con tos, pero ante la desconfianza que le generó el neumó-

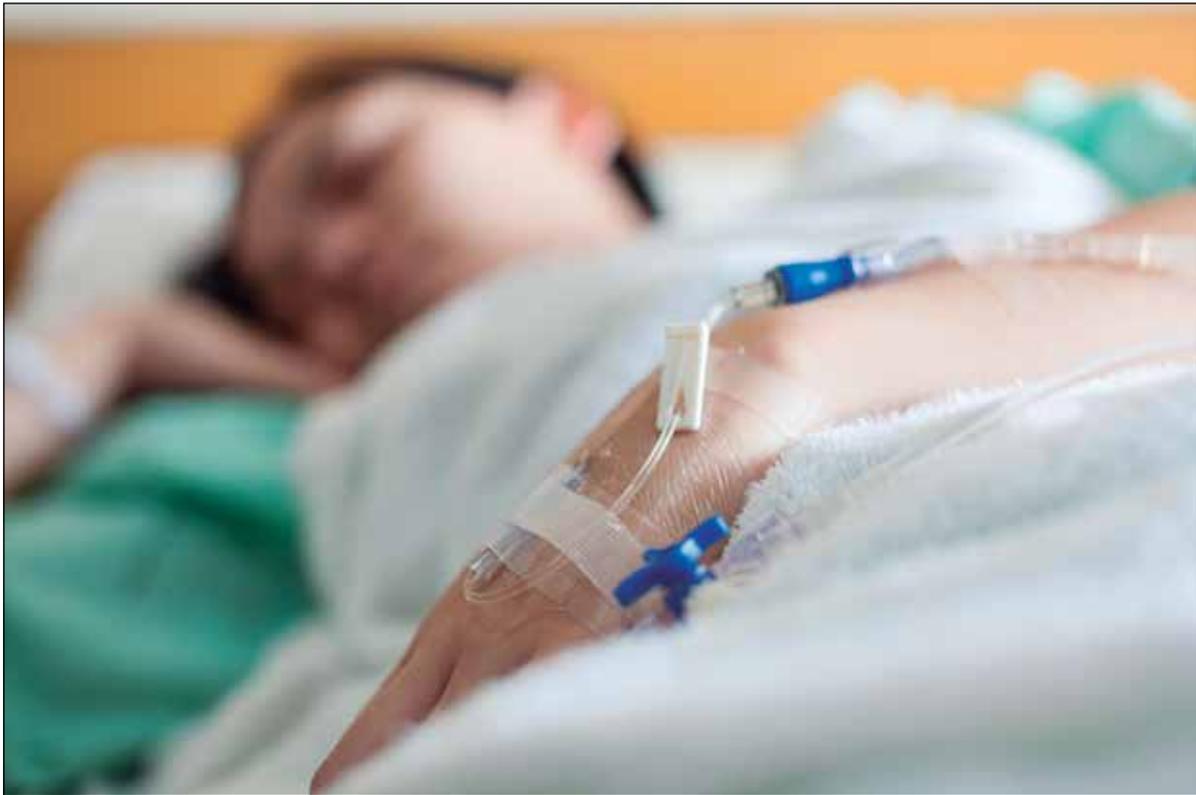
logo demandado, consultó a otro facultativo, quien controló su tos en menos de 3 días.

Para acreditar lo señalado en el párrafo que antecede, la paciente presentó el informe de un médico internista, quien estableció que presentó cuadro clínico caracterizado por tos seca en accesos, predominantemente nocturna, de 2 meses de evolución. En la exploración física: estertores inter-escapulo-vertebrales bilaterales y sibilancias. Los estudios de imagen efectuados durante su hospitalización mostraron parénquima pulmonar y mediastino en parámetros normales. El diagnóstico fue: hiperreactividad bronquial que estaba sin manejo, por lo que indicó prednisona y esteroide inhalado, con lo que se controló la tos a las 72 horas de iniciado el tratamiento.

La literatura especializada señala que el tratamiento del asma y de la hiperreactividad bronquial debe estar dirigido a controlar la inflamación crónica de la vía aérea con esteroides inhalados y a tratar la sintomatología aguda intermitente con broncodilatadores, y si es necesario con corticoides de rescate.

Así, quedó demostrado que el tratamiento establecido por el demandado al momento de dar de alta a la paciente fue incompleto, pues ante el diagnóstico de hiperreactividad bronquial omitió indicar corticosteroide para controlar la inflamación crónica de la vía aérea, lo cual era fundamental, muestra de ello es que cuando se inició el tratamiento apropiado, se controló la tos en un lapso de 3 días.

En términos de lo expuesto fue acreditado que el médico demandado incurrió en mala práctica por negligencia, durante la atención brindada a la paciente. Se observó que existió exceso en el uso de medios de diagnóstico y tratamiento, al indicar la hospitalización de la paciente sin que la requiriera, solicitar una serie de estudios que no ameritaba, brindar tratamiento antibiótico que no estaba justificado y mantenerla hospitalizada a pesar de que los estudios se encontraron en parámetros normales. Así también, incumplió sus obligaciones de diligencia, pues a pesar de que integró el diagnóstico de hiperreactividad bronquial, no brindó el tratamiento para controlar la inflamación crónica de la vía aérea.



APRECIACIONES FINALES

En este caso fue demostrado que la atención brindada por el neumólogo demandado no se apega a lo establecido por la *lex artis*.

Ante el cuadro clínico de la paciente, la hospitalización, los estudios efectuados durante ésta, así como el tratamiento, fueron innecesarios en los términos descritos al analizar el caso.

El acto médico debe ser responsable y ético.

RECOMENDACIONES

- Se debe conocer la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento Oportuno de la Bronquitis Aguda no Complicada en el Paciente Adulto.
- Los médicos deben actualizar sus conocimientos permanentemente y emplear los medios diagnóstico-terapéuticos en beneficio del paciente, prevaleciendo siempre el criterio científico.
- Es recomendable la educación médica acerca de los aspectos éticos y destrezas necesarias para la toma de decisiones y manejo de los pacientes.

- Conceptualizar el exceso terapéutico comprende la realización o utilización de maniobras de prevención, estudios diagnósticos o tratamientos que en un caso concreto carecen de utilidad.
- El empleo de auxiliares de diagnóstico y medios terapéuticos invariablemente debe atender al cuadro clínico del paciente, a la *lex artis ad hoc*, la deontología y las normas aplicables. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guía de Práctica Clínica Abordaje Diagnóstico del Paciente Adulto con Tos Crónica. México: Secretaría de Salud; 2011.
2. Álvarez-Álvarez C, Salvador-Adell I, Requejo-Mañana B. Indicaciones de la broncoscopia. *Medicine*. 2006;9(64):4171-3.
3. Fayyaz J, et al. Bronchitis. En: Mosenifar Z (editor jefe). *eMedicine*. 28 marzo 2014.
4. Guía de Diagnóstico y Tratamiento Oportuno de la Bronquitis Aguda no Complicada en el Paciente Adulto. México: Secretaría de Salud; 2010.
5. Guía de Práctica Clínica Prevención, diagnóstico y Tratamiento de la Influenza Estacional. México: Secretaría de Salud; 2015.

Salud y epidemiología de las infecciones

Breves historias enlazadas*

Samuel Ponce de León Rosales^a

Una de las citas más famosas, repetida en temas de enfermedades infecciosas, se atribuye al cirujano general estadounidense, William H. Stewart, quien, se suponía, la pronunció en un discurso realizado en la Casa Blanca en 1967. La cita dice: “Es tiempo de cerrar los libros sobre enfermedades infecciosas, declarar ganada la guerra contra las pestilencias (infecciones), y redirigir los recursos nacionales a problemas crónicos como las enfermedades cardiovasculares y el cáncer”.

Esta cita se ha repetido muchas veces en el inicio de conferencias y en la introducción de escritos que hablan de la creciente relevancia y potencial gravedad de las múltiples infecciones, nuevas o reemergentes, que con mayor frecuencia son motivo de preocupación. Se utiliza como contrapunto de una realidad que está siendo abrumadora en cuanto al incremento de microorganismos infecciosos y epidemias, y se emplea la expresión como un ejemplo de



Foto: Archivo

estupidez y soberbia pseudocientífica. Se diagnosticaba la desaparición de las enfermedades infecciosas del planeta y se planeaba poner la atención en una nueva realidad sin infecciones. Como dice Michael Specter, pocas veces encuentra uno un ejemplo tan flagrante para demostrar la ineptitud intelectual.

Al retomar la cita hace poco tiempo, con la intención de utilizarla de nueva cuenta, me he encontrado con que la historia y la cita son falsas. Los colegas de Stewart, sorprendidos por la reiteración de la historia y lo bizarro de la afirmación, se dieron a la tarea de revisar en extenso los discursos, las presentaciones y los escritos del Dr. Stewart y demostraron que la cita era espuria.

La historia viene a cuento porque la diseminación de una mentira, sea mediante un meme o *tweet*, o un artículo científico, puede ser equivalente a una epidemia. Ocurre un rápido crecimiento de casos, mucho más allá de lo supuesto o esperado. En un caso son palabras y en el otro, agentes infecciosos, y la pregunta es si su consecuencia puede o no, ser comparable. No lo es en la mayoría de los casos,

^aJefe de la División de Investigación. Facultad de Medicina. UNAM. México, D.F.

Correspondencia: sponce@unam.mx

Recibido: 11-septiembre-2015. Aceptado: 11-noviembre-2015.

*Presentada en la conferencia “Prospectiva del mundo”, organizada por la UNAM y la Fundación José Saramago, en agosto de 2015.

pero sí en ocasiones. Las palabras tienen una fuerza propia como los microorganismos tienen su propia vida. Sobre la fuerza de las palabras recordemos el relato de García Márquez, donde el ciclista que estaba a punto de atropellarlo cae a la voz de ¡cuidado! La palabra lo detiene y lo tira. En otro ejemplo, las palabras, en este caso una historia, tienen la fuerza de afectar gravemente la salud pública mundial.

Esta es la historia del engaño escrito por Andrew Wakefield y publicado en *The Lancet* en 1998¹. Wakefield escribió un artículo sobre la asociación entre la vacunación con vacuna triple viral (sarampión-parotiditis-rubeola) con el desarrollo de autismo y enfermedades intestinales inflamatorias. Su publicación espantó a la sociedad, alimentó dudas, y le dio apoyo a los movimientos antivacunas. Los datos de Wakefield estaban manipulados con el fin de favorecer los diferentes tratamientos que el mismo autor ofrecía. Hoy, diecisiete años después, esta historia sigue teniendo efecto sobre la salud pública con la aparición de epidemias de sarampión en Norteamérica y Europa. Muy temprano, después de su publicación se refutaron sus conclusiones, se efectuaron nuevas investigaciones, la revista *The Lancet* se retractó de la publicación, y los coautores se desdijeron del documento, a pesar de lo cual la historia prevalece, lo que da cuenta del peso y la fuerza de las palabras^{2,3}.

LIBERTAD Y SALUD PÚBLICA

El movimiento antivacunas pone esencialmente dos temas en la discusión: por un lado, la libertad de decidir, y por el otro, el bien común, o en este caso la salud pública. Desde luego, hay que destacar que es crucial que cualquier decisión tenga un sustento racional. Las vacunas son productos biológicos que al semejar una infección despiertan una respuesta inmunológica que eventualmente impedirá que el agente infeccioso establezca un proceso de enfermedad en el individuo inmunizado (vacunado). Esta intervención, la vacunación, es la conquista más grande de la práctica médica. Evita la enfermedad y así el individuo se mantiene sano. No hay mejor intervención. No es que se interrumpa un proceso de enfermedad, como es el caso del tratamiento de las enfermedades infecciosas con antibióticos o del



Foto: Gauschenkova

cáncer con quimioterapia, sino que éste no ocurre. Con su uso se han evitado cientos de millones de muertes, principalmente en la infancia, lo que las hace aún más impactantes.

Desde luego hay riesgos, todo lo tiene, pero ya puesto en la balanza es abrumador el beneficio contra el riesgo. La vacunación permitió erradicar globalmente la viruela y la peste del ganado o peste bovina (*rinderpest*), y controlar la poliomielitis, la difteria y la rubeola en nuestro continente. No más niños paráliticos por polio en las escuelas o síndromes de rubeola congénita. El programa de vacunación hace posible pensar en erradicar algún día al sarampión y la hepatitis B, solo por empezar una lista de enfermedades potencialmente erradicables.

A pesar de estos éxitos el movimiento antivacunas crece y la fraudulenta historia de Wakefield



Foto: Guschenkova

sobrevive. Los recientes brotes de sarampión en la Unión Europea y en Estados Unidos, la historia del brote en Disneylandia con familias con niños sin vacunar remedando la historia del aprendiz de brujo. De la misma forma que en la película, se decide utilizar una fuerza que no se puede controlar, los padres condenan a sus hijos y a la sociedad a riesgos eventualmente no controlables. Es el caso de hace apenas pocos días de la reaparición de difteria en España.

Estas decisiones individuales o familiares tienen repercusión en la salud pública y nos deben plantear la necesidad de reforzar la obligatoriedad de las vacunas. Las políticas de vacunación deben ser prerrogativa del estado, pero ciertamente el tema es complicado. Uno puede estar de acuerdo con que el Estado no tiene por qué decidir en los gustos o

aficiones de los individuos. Los adultos deciden con libertad si fuman o si practican paracaidismo. Estas son decisiones individuales con repercusiones individuales. En el caso de las vacunas, las consecuencias son sociales y eventualmente mortales, y epidémicas. La decisión de una madre al no vacunar a su hijo puede ser el motivo de la muerte de los hijos de sus vecinos, además de los propios.

Tenemos así que es claro que las vacunas son uno de los mayores bienes que ha logrado la humanidad, pero desde luego no son intervenciones sin riesgo. La posibilidad de una respuesta alérgica o de una reacción inesperada siempre está presente, pero ocurren excepcionalmente. Desafortunadamente no son estas reacciones extraordinariamente raras las que ponen en riesgo los programas de vacunación. Si aceptamos que las políticas de vacunación son una responsabilidad del Estado y que en consecuencia se establecen como una práctica obligatoria, deberá garantizarse simultáneamente la garantía de mejores prácticas por parte del Estado.

Mientras que la producción de vacunas tiene los más estrictos controles de calidad, revisados y certificados por múltiples instancias, el proceso de vacunación queda en manos de individuos con pobre capacitación y sin los instrumentos adecuados. De esta forma ocurren muertes en infantes por confusiones de frascos o por deficientes prácticas de manejo. En el proceso de vacunación cada paso debería tener el mismo nivel de calidad que la producción, y no siempre se cumple.

Libertad individual y familiar, responsabilidad con los hijos y responsabilidad social, la preeminencia del bien común y la búsqueda de obligaciones para asegurar la salud pública, son temas –decisiones, al final– que se complican cuando el Estado falla en su correcta responsabilidad. Las vacunas son nuestra mejor defensa contra infecciones endémicas, epidémicas, locales, regionales o pandemias mundiales. Las vacunas nos protegen individualmente y como especie, y así deberían considerarse.

LA AMENAZA PERMANENTE

Las amenazas para la especie humana son incontables y permanentemente mantienen en riesgo a la población. Al inicio se esbozó una visión de epi-

demias, las que han ocurrido, y las que están por venir. No hay mayor amenaza para la especie, como evento único, que un virus con una capacidad de transmisión muy eficaz y para el que no exista inmunidad previa, resultado de una nueva mutación. Así, la influenza, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés), el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés), el Ébola y el sida son ejemplos y evidencia de lo que veremos a lo largo de este siglo. Junto con las amenazas biológicas, no podemos dejar de mencionar a las otras catástrofes que causarán crisis globales: una es el calentamiento global que, si no se revierte, causará la desaparición de la vida en el planeta, y la otra es la no desaparecida posibilidad de una conflagración nuclear. Pero en nuestro futuro cercano, la amenaza de una pandemia grave es pronosticable en las próximas dos o tres décadas.

El caso de la reciente epidemia de Ébola es trágico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) dejó sin atender las alertas. La epidemia creció a un ritmo exponencial y para junio de 2015 seguían ocurriendo casos en Guinea y Sierra Leona, aunque ya no fueron motivo de atención para los medios. A la fecha se cuentan casi 30 mil casos con una mortalidad de aproximadamente 40%, una transmisión persistente y las débiles economías de los países involucrados destruidas.

Hoy presenciamos con aprensión la transmisión del coronavirus asociado al MERS en Corea del Sur, y cruzamos los dedos para que no llegue a nuestro país, ya que no hay sistemas internacionales efectivos de contención, y dependemos del azar para que la transmisión no sea eficiente.

LA SALUD PÚBLICA Y LA PARTICIPACIÓN INDIVIDUAL

El punto central y final de esta reflexión es destacar que nuestros sistemas y propuestas de protección no atienden con propiedad nuestras necesidades colectivas. Sin tratar de menoscabar la libertad individual, es claro que cada individuo tiene una responsabilidad con su sociedad y, más allá, con la especie. En el caso de la vacunación, debe estimularse la vacunación universal y evitar la penalización, y antes de eso buscar estímulos para que ésta se realice.

El caso de la reciente epidemia de Ébola es trágico, creció a un ritmo exponencial y para junio de 2015 seguían ocurriendo casos en Guinea y Sierra Leona. A la fecha se cuentan casi 30 mil casos con una mortalidad de aproximadamente 40%, una transmisión persistente y las débiles economías de los países involucrados destruidas.

Hoy presenciamos con aprensión la transmisión del coronavirus asociado al MERS en Corea del Sur, y esperamos que no llegue a México, ya que no hay sistemas internacionales efectivos de contención, y dependemos del azar para que la transmisión no sea eficiente.

Pero la recomendación debería ser tajante: la vacunación es responsabilidad de todos. Para hacerla efectiva el Estado debería garantizar la máxima seguridad del proceso en todos los pasos hasta que la vacuna sea aplicada, e invertir los recursos necesarios y no solo comprar las vacunas. En el caso de los riesgos globales, tenemos que reconocer nuestra responsabilidad individual con nuestra especie. El concepto de especie para la humanidad tendría que prevalecer para así poder imaginar un futuro a largo plazo en cientos y miles de millones de años.

El ser humano, tiene o debería tener, la obligación de reconocerse como miembro de una especie que, organizada en sociedades, debería atender el bien común, y en particular la salud pública. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hiperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351:637-41.
2. Murch SH, Anthony A, Casson DH, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, et al. Retraction of an interpretation. *Lancet*. 2004;363(9411):750.
3. Retraction-Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. The Editors of *The Lancet*. *The Lancet*. 2010;375(9713):445.

Infección por VIH y sida, dos mundos que se apartan

Uri Torruco García^a



Resumen

Pocas enfermedades han recibido tanta atención como la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el sida, pocas enfermedades representan de manera tan explícita el impacto que la ciencia tiene para transformar las sentencias de muerte en esperanzas de vida. En la infección por VIH los avances científicos se suceden de manera vertiginosa, los paradigmas de atención se modifican de manera veloz y podemos ver cómo las sociedades no siempre se adaptan a la misma velocidad. Este artículo trata de la transición clínica y conceptual del tema del VIH/sida desde algunos años, en el cual hay un menor énfasis en el sida y un mayor foco en problemas crónicos, pero sobre todo, este artículo se concentra en las diferencias en la atención que se ponen de manifiesto, según la capacidad que las sociedades tengan para instrumentar los avances de la ciencia.

Palabras clave: VIH en México, sida, estigma, inflamación persistente.

^aJefe del Departamento de Investigación en Educación Médica. Secretaría de Educación Médica. Facultad de Medicina de la UNAM.

Correspondencia: teseo_uri@yahoo.com

HIV infection and AIDS, two worlds that deviate

Abstract

Few diseases have received much attention as HIV infection and AIDS, few diseases represent so explicitly the impact of the science on transforming death sentences in hope of life. In HIV Infection scientific developments occur exponentially, the paradigms of care changes all the time and communities are not always adapted at the same speed. This article deals with the transition of the clinic and conceptual issue that HIV/AIDS has experienced last years, in which there is less emphasis on AIDS and a mayor focus on chronic diseases, but above all, this article focuses on the differences in the attention, according to the capacity that the communities have to implement the science developments.

Key words: HIV infection and AIDS, two worlds that deviate.

ANTECEDENTES

Entre 1978 y 1981 aumentó la prevalencia de personas que padecían neumonía por *Pneumocystis carinii* (ahora *Pneumocystis jirovecii*) y sarcoma de Kaposi en los Estados Unidos de América (EUA)¹. La infec-

ción por *Pneumocystis carinii* y el sarcoma de Kaposi eran enfermedades muy poco conocidas en aquel entonces; se reportaban en pacientes con gran inmunosupresión celular, individuos que recibían quimioterapia muy agresiva, padecían enfermedades de la médula ósea o tenían terapia inmunosupresora para trasplantes; pero en estos casos la causa de la inmunosupresión era desconocida¹⁻². A medida que los casos se acumulaban, se encontraron factores de riesgo en común entre los afectados (las 4H), la mayoría eran varones heroinómanos, haitianos, homosexuales y hemofílicos¹⁻². En EUA un grupo de expertos definió el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) para facilitar su seguimiento, ignorantes de que la causa pudiera ser solo una. Fue hasta 1984 que se dio con el agente del SIDA (ahora sida, por la misma razón que LASER ahora es láser) en tejidos obtenidos de pacientes, el culpable de la infección era el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); un año después se desarrolló la prueba que permitía detectar los anticuerpos dirigidos contra el VIH, para diciembre de ese año ya había reportados 10,000 casos en EUA y casi la mitad de ellos había muerto; un año después la cifra se triplicó con una proporción similar de muertes¹⁻².

En 1987 se aprobó el primer fármaco para tratar la infección por VIH, la zidovudina; este medicamento producía cierta mejora clínica, pero los pacientes finalmente sucumbían a la infección, dada la resistencia que adquiría el virus en la totalidad de los pacientes que lo habían recibido. Varios años aciagos en la lucha contra el sida siguieron después de la aprobación del primer medicamento contra el VIH, se probaron decenas de nuevos fármacos y combinaciones de ellos que no cambiaron sustancialmente la sobrevida de los pacientes y su evolución poco se modificaba con la intervención médica; muchas figuras públicas murieron, la atención de la comunidad mundial creció. Fue hasta 1996 que se empezó a desarrollar la primera terapia antirretroviral altamente activa (TARAA), que la infección por VIH pasó de ser una enfermedad fatal a una enfermedad crónica, de ser una condena de muerte a la esperanza de una vida normal. El TARAA no erradica al VIH del organismo humano, pero si se toma puntualmente y con gran porcentaje de apego,

el virus desaparece de la sangre y se refugia en un estado latente en el cual no puede ser erradicado¹⁻³.

DE LA INMUNOSUPRESIÓN A LA ACTIVACIÓN INMUNE

La fisiopatología de la infección por VIH es de alta complejidad, pero la simplificaremos en dos grandes rubros: la inmunosupresión y la activación inmune.

La inmunosupresión es la característica más conocida de la infección por VIH. Una vez que el virus ingresa al organismo, las células que tienen el receptor CD4+ resultan infectadas, la mayoría de ellas son linfocitos T CD4+ colaboradores, pero también los macrófagos y las células dendríticas se infectan. La infección disminuye gradualmente la cantidad de linfocitos T CD4+ en los tejidos y en la sangre, lo cual conduce al paciente a un estado grave de inmunosupresión celular tras el cual, un grupo de microorganismos que habitualmente no causan enfermedades, provocan infecciones; estas infecciones oportunistas explican la gran mortalidad de las personas afectadas por el VIH antes de que se empleara el TARAA. Tal estado de inmunosupresión es la consecuencia de la progresión de la infección sin que el paciente reciba tratamiento. Ya que el TARAA es de amplio acceso en casi todos los países del mundo, cada vez es más tolerable y su posología más sencilla (¡hay al menos tres formulaciones de una pastilla al día!); los pacientes que lo toman apropiadamente pueden mantener controlado el VIH por el resto de su vida, por lo tanto, la inmunidad excepcionalmente llega a la condición de sida, por ende, el sida es cada vez menos frecuente y la mortalidad por el VIH disminuye. Es por ello que la atención a la fisiopatología de la infección por el VIH ha cambiado de foco y ahora la activación inmune tiene preponderancia⁴.

La activación inmune no se puede desligar de la inmunosupresión, de hecho, que la inmunidad celular se abata gradualmente se explica en gran proporción por la activación del VIH. Desde el momento mismo en que el VIH penetra al organismo, una gran parte de la inmunidad trabaja para deshacerse del virus; inicia un proceso de reconocimiento, monta una respuesta inmune muy parecida a la que ocurre con todas las infecciones virales, la

gran diferencia con ellas radica en que esta infección no desaparece ni se controla, sino que se perpetúa. El organismo, acostumbrado a deshacerse de estos insultos de manera expedita, tiene que batallar por años con el VIH, en una suerte de “guerra de guerrillas” de bajo grado, donde el VIH no hace sino fortalecerse y agotar las reservas inmunes de la persona de una forma silenciosa. A las personas con VIH que no mueren por sida, les ocurren complicaciones similares a las de las personas que padecen enfermedades con estados proinflamatorios crónicos como la artritis reumatoide, el lupus, la infección por virus de hepatitis C –por mencionar algunas–, ya que tienen más probabilidades de padecer un infarto agudo del miocardio, cánceres hematológicos, demencia, osteoporosis, entre otras^{4,5}.

En la historia que la humanidad ha compartido con el VIH, en un inicio nos preocupaba el sida como causa de muerte, dado su retroceso con el TARAA; ahora nos preocupan las causas de muerte no relacionadas con el sida... pero, ¿en realidad nos ha dejado de preocupar el sida?

DOS MUNDOS POSIBLES

En el primer mundo posible el TARAA ha inclinado la balanza de la atención de las personas con VIH a favor de la vida. En este mundo las personas con VIH tienen gran accesibilidad al TARAA, la atención médica especializada, servicios de salud amigables y una sociedad que colabora; la mortalidad por sida ya no es un problema, sino las enfermedades NO relacionadas con el sida⁶. Cada vez más frecuentemente se publica información de cohortes donde las personas con VIH tienen la misma sobrevivencia que la población general; en este mundo se concentra la atención en evitar nuevas infecciones, diagnosticar lo más pronto posible a los recientemente infectados, tratarlos pronto y enrolarlos en la atención médica especializada; la hospitalización por sida es un evento poco común y suelen ser personas difíciles de integrar a la sociedad (por ejemplo: migrantes, indigentes)⁶⁻⁸. Aún en sociedades acaudaladas, el gran reto sigue siendo que las personas no se involucren en prácticas que los pongan en riesgo de adquirir la infección⁹. A este mundo pertenecen casi todos los países de la unión europea, Australia, etcétera⁶⁻⁹.

Pero hay otro mundo posible, en el cual la comunicación del riesgo de infección es deficiente, los pacientes no solicitan la detección o los estados son incapaces de motivar a la población para que se realice pruebas, la escasa proporción de pacientes con detección oportuna rara vez se enrola en atención médica o bien, si lo hace, la abandona por periodos mayores a seis meses¹⁰. En consecuencia, los pacientes que reciben TARAA son proporcionalmente pocos, pero no todos ellos alcanzan la meta de mantener al virus indetectable en su sangre, ya sea por escaso apego al manejo médico, desabasto u otros factores socioculturales.

Es en este mundo en el cual los diagnósticos de sida en los hospitales siguen siendo frecuentes y, dada la dificultad de manejar a estos pacientes de altísima complejidad, la mortalidad se mueve muy poco año con año. En este mundo también nacen niños con la infección por VIH, ya que la detección en las embarazadas es deficiente. A este mundo pertenecen la mayoría de los países de África (principalmente subsahariana), América latina y algunos países asiáticos^{10,11}.

En nuestro país es muy probable que tengamos características de los dos mundos. La estimación más reciente de personas que padecen la infección es alrededor de 180 mil personas, lo cual nos convierte en un país con baja prevalencia; no obstante, no hay demasiados avances: las estadísticas que publica el Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y sida, año con año nos muestran un país donde la detección sigue siendo pobre (se estima que el 50% de los casos aún no han sido diagnosticados), la mortalidad se mueve poco (está alrededor del 4% desde 1995, antes de la introducción del TARAA) y de las personas que reciben TARAA solo el 33% tiene controlado al virus (indetectable en sangre)^{12,13}. En oposición a lo anterior, en nuestro país el TARAA y la atención a las personas con VIH son gratuitos, al menos hay un centro de atención especializado por estado, las guías de práctica clínica ahora recomiendan dar tratamiento tan pronto como sea posible a los recién diagnosticados, las opciones de educación médica continua cada vez son más accesibles, hay cada vez mayor transparencia en el uso de los recursos y la información epide-



Foto: National Cancer Institute

miológica de nuestro país es fácil de encontrar; es de resaltar el gran liderazgo de las organizaciones de la sociedad civil¹⁴. Para ejemplificar el sentido de este párrafo tomaremos un marcador clínico: la transmisión perinatal. En nuestro país teníamos un aumento persistente de los casos de niños que adquirían el VIH en fechas cercanas al nacimiento hasta hace dos años, pero seguimos estando lejos de la meta de 20 casos o menos para el año 2018 (en 2014 se reportaron 90 nuevos casos)^{12,13}.

Gran parte de las diferencias en la mortalidad y calidad de vida entre ambos mundos tiene que ver con los recursos que se asignan para disminuir el impacto del VIH en la sociedad; pero la siguiente sección dará cuenta de aquellas diferencias que no tienen tanto que ver con el dinero sino con otro tipo de barreras que se originan dentro de la sociedad.

EL ESTIGMA

En 2006, en la revista del Instituto Nacional de Salud Pública se publicó un estudio mixto que no solo cuantificaba sino que caracterizaba el estigma

que los prestadores de servicios de la salud (médicos, enfermeras, administrativos, etc.) instrumentaban contra las personas con VIH¹⁵. La definición de estigma utilizada en este estudio fue una de las más populares, propuesta originalmente por Parker y Aggleton:

“...un proceso social relacionado con cuestiones de poder y control social a través de instancias políticas, económicas, sociales y culturales, que se encargan de producir, reproducir y **mantener la inequidad social**”.

Algunos de los datos relevantes del estudio derivan de la caracterización de la forma en que los trabajadores de la salud hacemos patente el estigma y, por lo tanto, propiciamos discriminación:

- Marcación de expedientes.
- Exageración de las medidas de seguridad o precauciones universales.
- Objeción a hospitalizar pacientes.

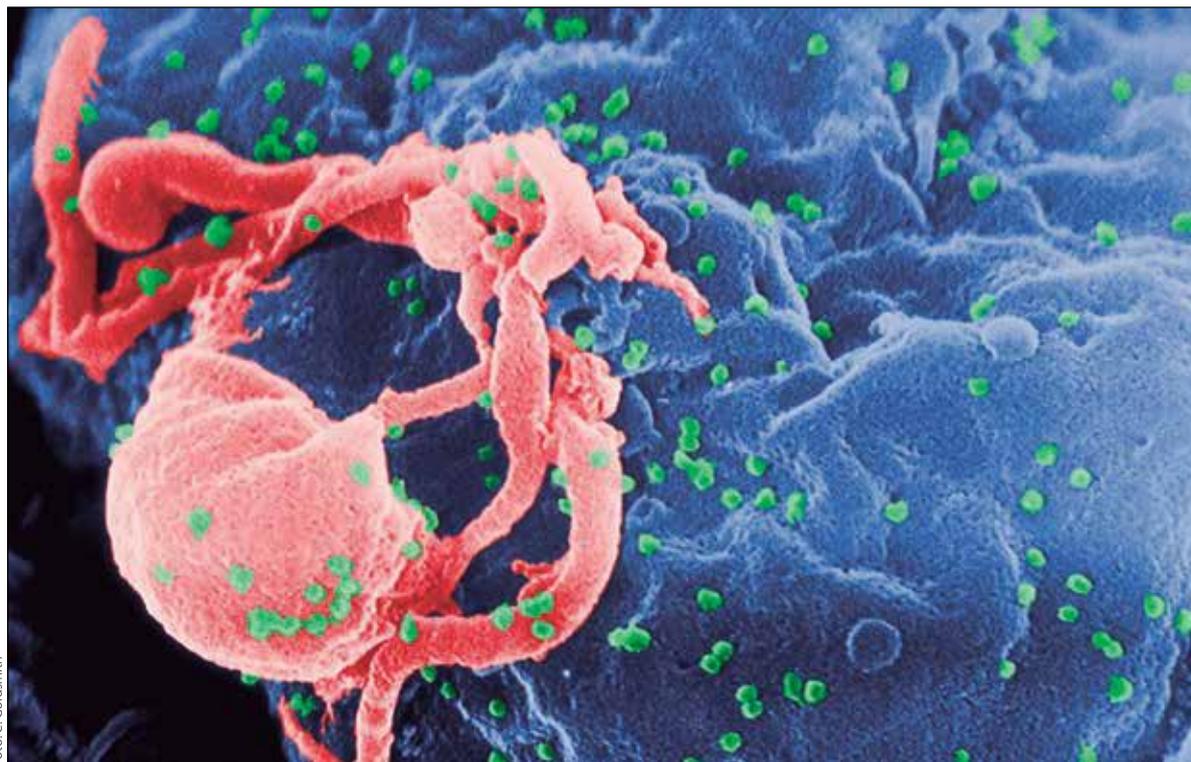


Foto: C. Goldsmith

- Retraso en la atención o falta de atención a las personas hospitalizadas.
- Realización de pruebas de detección del VIH sin consentimiento.
- Violación de la confidencialidad.

En la encuesta que se realizó en ese estudio, el 66% de las personas que respondieron señaló que la prueba para detectar el VIH debería ser obligatoria en todos los hombres que tienen sexo con hombres, 43% de ellos prohibiría la prostitución para prevenir la propagación de la infección por VIH, el 60% proponía que se realizara obligatoriamente la detección del virus a todos los médicos, el 23% no compraría comida a una persona con VIH, el 59% señaló que debería prohibirse que las mujeres con VIH tuvieran hijos, el 43% no consultaría a un odontólogo si tuviera la infección por VIH, el 36% estaría de acuerdo en prohibir que un médico ejerciera la profesión si tuviera la infección por VIH y la lista se puede ampliar con datos a cual más de dramáticos.

Si los trabajadores de la salud propiciamos el estigma desde nuestras creencias o ignorancia, no nos

debe resultar sorprendente saber que, en una encuesta realizada en 2007 a población mexicana abierta, el 16% no saludaría con un beso a una persona con VIH, 82% asegura que quienes tienen VIH morirán de sida y el 25% cree que la infección fue adquirida por culpa de quienes la padecen².

Casi nadie que se dedique a la atención de personas con VIH de manera profesional y comprometida estaría en desacuerdo con la afirmación de que el estigma, la consecuente discriminación y por tanto la desigualdad que de ellos deriva, son quizá los más grandes retos a superar de la pandemia causada por el VIH¹⁶.

CONCLUSIONES: ¿CUÁNTO NOS FALTA PARA EL FUTURO?

Si no mencionamos el estigma y los aspectos socio-culturales que lo propician, en el plano biomédico, las asignaturas pendientes de la ciencia en lo relativo al VIH lo resumo en tres puntos muy importantes:

1. La remoción del VIH de los tejidos donde no puede ser erradicado, no por su inaccesibilidad

sino por el estadio latente que guarda. Esto equivaldría a curar la enfermedad.

2. La optimización de la terapéutica preventiva, que es aquella que se toma para no adquirir la infección cuando las personas tienen prácticas de riesgo.
3. El desarrollo de una “buena” vacuna, ya que la que mejores resultados alcanzó fue un 31.2% de efectividad¹⁷.

No dudo en decir que el primer gran avance de la biomedicina tal vez ya sucedió, el TARAA y su efecto en la mortalidad; a pesar de ello, la pandemia sigue ocasionando grandes preocupaciones y provoca un gran número de muertes, es por ello que hablar de VIH y sida, sin hablar de los aspectos que propician la desigualdad en acceso y tratamiento, es no hablar de casi nada.

AGRADECIMIENTOS

Al maestro José Daniel Morales Castillo por sus valiosos comentarios al manuscrito. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Office of NIH history. In their own words [internet]. Bethesda MD EUA. NIH. (Citado el 30 de septiembre del 2015). Disponible en <https://history.nih.gov/NIHInOwnWords/index.html>
2. Arellano LM. Estigma y discriminación a personas con VIH [Internet]. México: Centro Nacional para Prevenir la Discriminación; 2008 [citado el 30 de septiembre del 2015]. 30 p. Disponible en http://www.conapred.org.mx/documentos_cedoc/C-05-A.pdf
3. Palmisano L, Vella S. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. *Ann Ist Super Sanità*. 2011;47(1):44-8.
4. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity: review. *BMJ* 2009;338:a3172.
5. Marin B, Thiébaud R, Bucher HC, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23(13):1743-53.
6. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e81355.
7. ART-CC y COHERE. Long-term Mortality in HIV-Positive Individuals Virally Suppressed for >3 Years With Incomplete CD4 Recovery. *Clin Infect Dis*. 2014;58(9):1312-21.
8. Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C, Larsen CS, Tauris P, Møller A, Sorensen HT. Low mortality in HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a comparison with the general population. *AIDS*. 2004;18(1):89-97.
9. Chanakira E, Goyder EC, Freeman JV, O’Cathain A, Kinghorn G, Jakubovic M. Social and psychosocial factors associated with high-risk sexual behaviour among university students in the United Kingdom: a web-survey. *Int J STD AIDS*. 2015;26(6):369-78.
10. Ghys PD, Zaba B, Prins M. Survival and mortality of people infected with HIV in low and middle income countries: results from the extended ALPHA network. *AIDS*. 2007;21 Suppl 6:S1-4.
11. Verguet S, Frithjof Norheim O, Olson ZD, Yamey G, Jamison DT. Annual rates of decline in child, maternal, HIV, and tuberculosis mortality across 109 countries of low and middle income from 1990 to 2013: an assessment of the feasibility of post-2015 goals. *Lancet Glob Health*. 2014;2:e698-709.
12. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el sida. La epidemia del VIH y SIDA en México [Internet]. México: Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el sida; 2014 (citado 30 de septiembre del 2015) 6 p. Disponible en http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/epidemiologia/L_E_V_S.pdf
13. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el sida. Informe nacional de avances en la respuesta al VIH y el sida. México: Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el sida; 2015 (citado el 30 de septiembre del 2015). 177 p. Disponible en http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/ungass/GARPR_Mx2015.pdf
14. Hernández-Chávez JJ. 2009: 25 años de presencia comunitaria en la respuesta al VIH y al SIDA en México en Córdoba-Villalobos JA, Ponce de León-Rosales S, Valdespino JL eds. 25 años de SIDA en México. Logros y desafíos. 2009. México. Instituto Nacional de Salud pública: capítulo 17, 303-14.
15. Infante C, Zarco A, Cuadra SM, Morrison K, Caballero M, Bronfman M, et al. El estigma asociado al VIH/SIDA: el caso de los prestadores de servicios de salud en México. *Salud pública Méx*. 2006;48(2):141-50.
16. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Reducing HIV Stigma and Discrimination: a critical part of national AIDS programmes A resource for national stakeholders in the HIV response [Internet]. Ginebra: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2007 (citado 30 de septiembre del 2015) 56p. Disponible en http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/jc1521_stigmatisation_en_0.pdf
17. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2209-20.

Información reciente acerca de fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Boletín de Información Clínica Terapéutica de la ANMM^a



Foto: Archive

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han sido utilizados ampliamente por varias décadas, especialmente en pacientes con problemas inflamatorios. En el estudio de vigilancia ambulatoria nacional de los Estados Unidos en 2013, reportaron que de los casi 7 millones de pacientes entrevistados, el 95% había utilizado por lo menos un AINE para el dolor crónico; el fármaco siguiente en la lista solo se usó por el 25% de los pacientes, esto indica la falta de conocimiento en relación con la seguridad y el uso apropiado de estos medicamentos; se percibe un cambio desde la encuesta anterior publicada hace casi una década.

Recientemente se reportó que los AINE pueden casi duplicar el riesgo de padecer una trombosis venosa (TVE), incluyendo tromboembolia venosa profunda y embolismo pulmonar. Los resultados en un metaanálisis demuestran un aumento estadísticamente significativo del riesgo de sufrir una TEV entre los usuarios de los AINE. Esto debería

ser bien conocido por los médicos con objeto de usarlos con precaución, especialmente en pacientes con alto riesgo de TEV.

Para tener evidencia suficiente, es indispensable recurrir a metaanálisis ya que en la mayoría de las pruebas clínicas controladas, el número de pacientes es pequeño e impide tener resultados definitivos. Por lo tanto, de los 597 estudios publicados, la investigación incluyó a 6, en éstos se representan 21,401 casos de TVE para el análisis final. El análisis incluye varios parámetros tales como riesgos relativos, cocientes estandarizados de incidencia de los TVE, comparando “usuarios” de AINES con “no usuarios”.

Los estudios muestran una cohorte de 19,293 con 215 eventos de TVE y 5 estudios de caso control 21,186 casos con 110,824 realizados en el Reino Unido, Francia, Holanda, Dinamarca y Suecia entre 2007 y 2013. El cociente de riesgo entre usuarios de AINE fue de 1.8 (IC 95%: 1.28-2.52) para TEV. Entre los pacientes que usaron inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa2 (COX-2) el cociente del riesgo fue de 1.99 (IC 95%: 1.44-2.75). Ambas mediciones alcanzaron significado estadístico. Por lo tanto, el riesgo principal está en los inhibidores de COX-2,

^aAcademia Nacional de Medicina. Información reciente acerca de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Boletín de Información Clínica Terapéutica. 2015;24(2):5-6.

mientras que la aspirina, un inhibidor de COX1 mostró ser efectivo en la prevención de la TEV. El mecanismo que incrementa el riesgo de la TEV no se conoce con precisión, sin embargo, el hecho de que la COX2 inhiba la síntesis de la prostaciclina, y a su vez también lo haga con la activación y agregación plaquetaria podría a su vez inducir la formación del coágulo.

Por otra parte, el estudio publicado en 2007 que buscó la asociación de eventos cardiovasculares tales como infarto del miocardio, trombosis y accidentes vasculares cerebrales reveló que no es posible obtener conclusiones de un AINE en particular, sin embargo, parece claro que los inhibidores de la COX2 producen mayor riesgo de desarrollar un evento cardiovascular. En dicho estudio, el naprox-

no parece ser menos dañino que los inhibidores de la COXIB-2, esto probablemente debido a las distintas propiedades farmacológicas, donde uno de ellos se comporta de manera semejante a la aspirina en algunos individuos, aunque tanto la dosis, como la cinética pueden cambiar el cuadro.

Un estudio en donde se extendieron los datos a las observaciones acerca del riesgo de los AINE en mujeres postmenopáusicas pertenecientes a una cohorte del hospital Brigham and Women's Hospital en Boston, Massachusetts, fue además de útil, confirmatorio. Este estudio soporta la hipótesis de que mientras más selectivos sean los inhibidores de COX2, mayor es el riesgo cardiovascular. De hecho, a los pacientes cardiovasculares que tienen síndromes crónicos dolorosos y son usuarios regulares de



Foto: Buktha Yuri

Los AINE pueden casi duplicar el riesgo de padecer una trombosis venosa (TVE), incluyendo tromboembolia venosa profunda y embolismo pulmonar. El riesgo principal se encuentra en los inhibidores de COX2, mientras que la aspirina, un inhibidor de COX1, mostró ser efectivo en la prevención de la TEV. El mecanismo que incrementa el riesgo no se conoce con precisión, sin embargo, el hecho de que la COX2 inhiba la síntesis de la prostaciclina, y a su vez también lo haga con la activación y agregación plaquetaria podría inducir la formación del coágulo. Por otra parte, no es posible obtener conclusiones de un AINE en particular.

los AINE, debe advertírseles del riesgo potencial de éstos fármacos en cuanto a producir eventos cardiovasculares y por lo tanto minimizar el uso de los AINE. Se les puede mencionar la posibilidad del uso del acetaminofen, a una dosis menor o usar los AINE menos frecuentemente.

El estudio incluyó 160,801 mujeres postmenopáusicas categorizadas como “usuarios” regulares de AINE sin aspirina comparando con “no usuarias” el análisis relacionó como covariable al tiempo, así enfatizó la exposición a AINE y permitió compararlo con casos de uso intermitente.

El seguimiento de 11 años en más de 53,000 mujeres con uso regular de AINE en algún tiempo y con análisis ajustado para cada variable mostró que el uso regular de AINE se asoció con 10% de aumento en muertes de causa cardiovasculares, infarto del miocardio no fatal o accidente vascular cerebral no fatal ($p < 0.001$) comparado con no usuarios regulares de AINE.

El riesgo de eventos cardiovasculares varió de acuerdo con cada una de las 3 categorías de AINE; en el grupo 1 se consideraron los fármacos selectivos de la COX2 (los coxibs), en el grupo 2, los no selectivos de COX2, pero con mayor selectividad para



COX2 que para COX1, (incluyendo naproxeno y diclofenaco) y el grupo 3, los no selectivos para COX2, con mayor selectividad para COX1 que para COX2, tales como ibuprofeno y al ketoprofeno). El riesgo cardiovascular aumentó 13% en el grupo 1 ($p=0.004$) y 17% en el grupo 2 ($p < 0.001$), mientras que no hubo elevación significativa en los fármacos del grupo 3.

Las personas con uno o más factores de riesgo gastrointestinal (duración prolongada del uso, edad mayor a 60, historia de úlcera péptica, ingesta de alcohol, uso concomitante de corticoesteroides o anticoagulantes o fragilidad general) deberían tomar la dosis más baja de AINE o ingerir el fármaco intermitentemente, o no tomarlo en absoluto. Sin embargo, si fuese imprescindible la ingesta de AINE, deberán acompañarse con gastroprotectores (inhibidores de la bomba de protones).

Cabe recordar que la mayoría de los AINE son asequibles para venta libre sobre el mostrador y que los adultos mayores son muy susceptibles a tomarlos por lo que conviene advertirlos de la ingestión innecesaria de AINE, o de dosis altas.

Es importante mencionar que el uso de sustancias herbolarias puede modificar el efecto de muchos fármacos y por lo tanto, disminuir el efecto de algunos AINE (por aumentar su metabolismo en el hígado), propiciando que el paciente ingiera dosis mayores de AINE al no sentir alivio alguno.

La recomendación actual para el uso de los AINE es que se intente utilizarlos solo cuando sea absolutamente necesario, que se use la menor dosis posible y que se evite el tratamiento prolongado. ●

Los límites entre la histología y la bioquímica: observando al núcleo celular

Marcela Rojas-Lemus^a, Rebeca Milán-Chávez^b

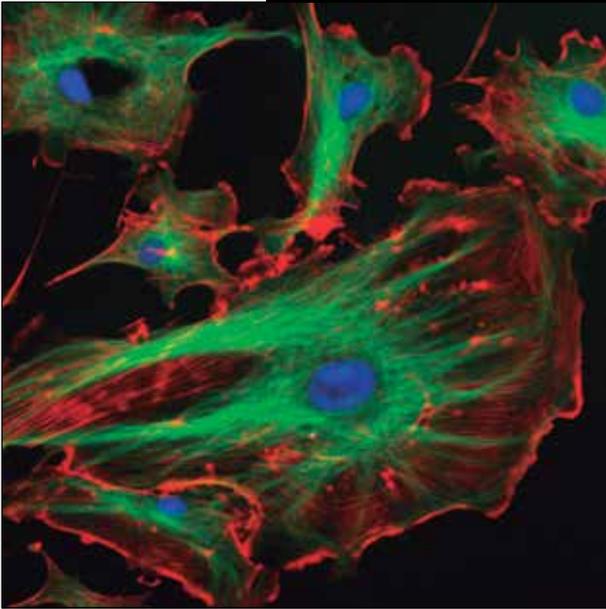


Foto: Archivo

Resumen

Biología Celular e Histología Médica y Bioquímica son materias básicas que se encuentran en el currículo del estudiante del primer año de medicina. Cada materia aborda aspectos distintos sobre el material genético y sobre el organelo que lo contiene; en Bioquímica se revisan los aspectos metabólicos del ácido desoxirribonucleico (DNA) y en Biología Celular e Histología Médica se estudia al núcleo desde el punto de vista morfológico y tintorial.

Aunque es claro que el *material genético* está contenido dentro del *núcleo*, para muchos estudiantes esta asociación

parece no ser tan obvia, y con el correr del tiempo al médico general se le olvida.

Por ello, desde la trinchera de las Ciencias Básicas, consideramos importante establecer la clara asociación entre el núcleo (como se describe en Histología) y la duplicación del material genético (como se revisa en Bioquímica). Se agregó además el concepto de “micronúcleo”, que es la evidencia morfológica de fallos durante la duplicación (o la segregación) del material genético durante la división celular, lo que está implicado en procesos de malignización celular.

Consideramos pues, que al leer este escrito, los estudiantes podrán analizar al mismo tiempo estos componentes tisulares con “ojo histológico-bioquímico”, integrar lo aprendido en ambas asignaturas y establecer relación con los procesos patológicos, mientras al médico general le permitirá “regresar por las sendas ya visitadas”.

Palabras clave: núcleo, DNA, duplicación, micronúcleos.

The boundaries between Histology and Biochemistry: Visualizing the cellular nucleus Abstract

Cellular Biology and Medical Histology as well Biochemistry are basic courses in the medical curriculum of the first year. Each course – Histology and Biochemistry - deals with different aspects of the genetic material and from the organelle that contains it; Biochemistry reviews the metabolic aspects

^aDepartamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina. UNAM. México, D.F.

^bDepartamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNAM. México, D.F.

Correspondencia: Rebeca Milán Chávez, milan@bq.unam.mx

El núcleo suele ser el organelo más evidente de la célula, y contiene la mayor parte del DNA, ya que una pequeña parte se encuentra en las mitocondrias. La función del núcleo es mantener la integridad del material genético: el DNA nunca sale del núcleo, así que dentro de él se realizan todas las funciones metabólicas de esta biomolécula.

En la interfase, cada célula somática humana contiene en su núcleo 46 cromosomas conformados por 46 hebras de ADN lineal, que suman un total aproximado de 2,000,000 de pares de bases. Si se hiciera una sola hebra de DNA con esos 46 cromosomas, se obtendría un finísimo hilo de 2 metros de longitud. Todo este DNA está contenido en un pequeño núcleo que mide 5 micrómetros de diámetro en promedio. Para lograr esta hazaña, la célula confina al DNA dentro del núcleo y lo compacta, desde la doble hélice hasta el cromosoma metafásico.

of DNA while Cellular Biology and Medical Histology studies the nucleus from a morphological point of view.

Although it is clear that the genetic material is contained within the nucleus, for many students this association is not obvious, as well as for some general practitioners. Therefore, it is important to consider from the trenches of Basic Sciences, to establish clear association between the nucleus (as described in Histology) and the duplication of genetic material (as it is reviewed in Biochemistry). The concept of "micronucleus" is also added because a micronucleus is the morphological evidence of failures during duplication (or segregation) of the genetic material during cell division, which is involved in processes of cell malignancy. Because we believe that by reading this text, students will be able simultaneously to analyze these components with "histological-biochemical eye", integrate the acquired knowledge in both areas and to establish relationships with pathological processes, while the general practitioner would "return to already visited paths".

Key words: nucleus, DNA, duplication, micronucleus.

OBSERVANDO AL NÚCLEO CELULAR CON OJO HISTOLÓGICO

Una de las primeras preguntas que hacemos los profesores de Biología Celular y Tisular cuando comienza el curso es: ¿cuál es la diferencia entre la célula eucarionte y procarionte? Y los alumnos a coro contestan: que las eucariontes tienen núcleo, y las procariontes, no.

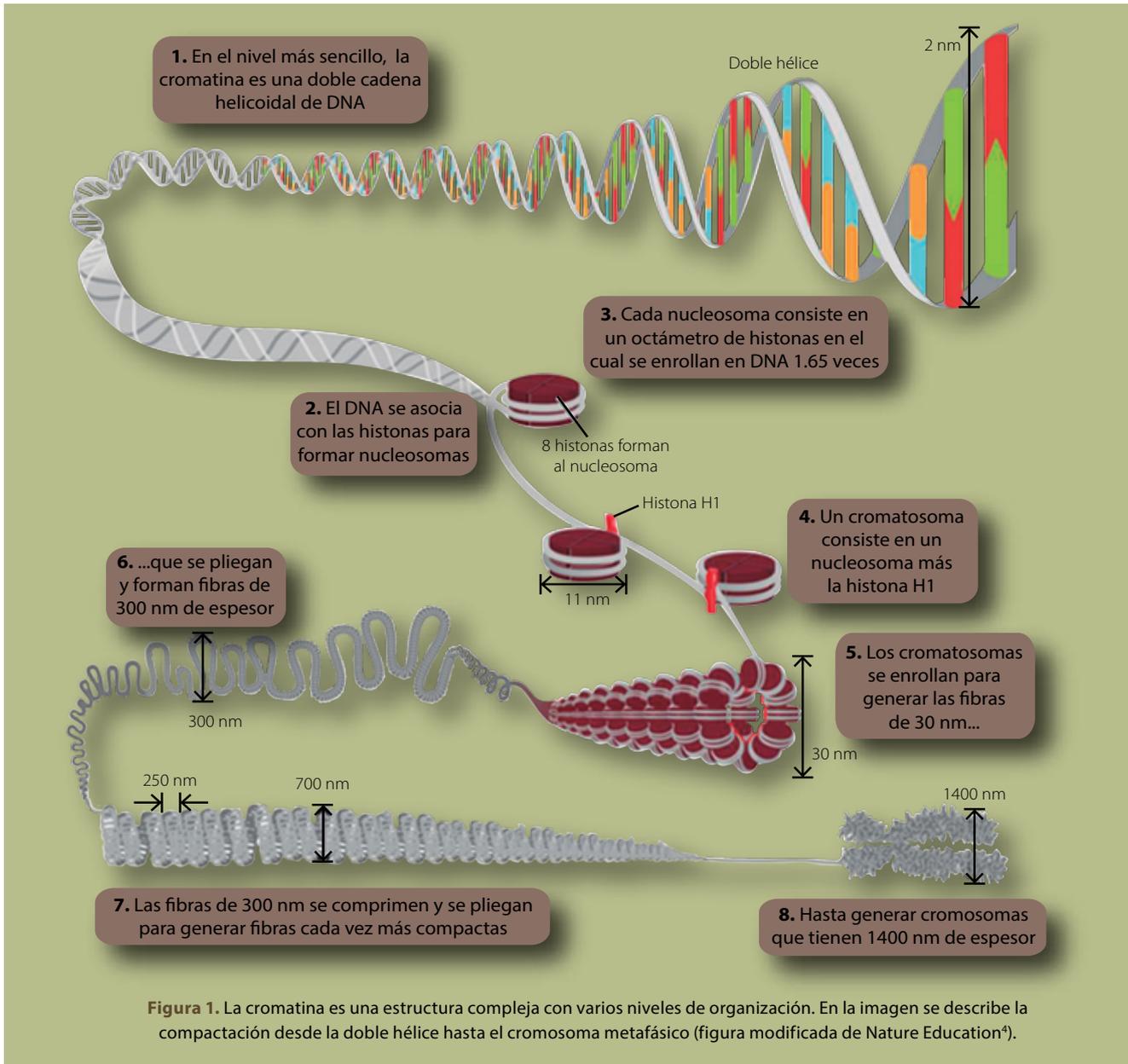
Por supuesto, sabemos que la respuesta va mucho más allá, sin embargo es una diferencia suficiente para comenzar.

EL NÚCLEO DE LA CÉLULA HUMANA

El núcleo suele ser el organelo más evidente de la célula, y es el que contiene la mayor parte del ácido desoxirribonucleico (DNA), ya que una pequeña parte se encuentra en las mitocondrias. La función del núcleo es mantener la integridad del material genético: el DNA nunca sale del núcleo, así que dentro de él se llevan a cabo todas las funciones metabólicas de esta biomolécula, es decir, ahí se lleva a cabo la transcripción, la síntesis y la reparación¹⁻³.

En la interfase, cada célula somática humana contiene en su núcleo 46 cromosomas conformados por 46 hebras de ADN lineal, que suman un total aproximado de 2,000,000 de pares de bases. Si se hiciera una sola hebra de DNA con esos 46 cromosomas, se obtendría un finísimo hilo de 2 metros de longitud. Todo este DNA (junto con una gran cantidad de proteínas) está contenido en un pequeño núcleo que mide 5 micrómetros de diámetro en promedio. Para lograr esta hazaña, la célula confina al DNA dentro del núcleo y lo compacta, desde la doble hélice hasta el cromosoma metafásico (**figura 1**).

En el DNA humano están contenidos aproximadamente 39,000 genes. Cuando un gen se transcribe da origen a un RNA (ácido ribonucleico). Existen muchos tipos de RNA, los más abundantes y los primeros que fueron descubiertos son el RNA mensajero (RNAm), que cuando se traduce da origen a un polipéptido, el RNA de transferencia (RNAt), que se encarga de asociarse con los aminoácidos y conducirlos hacia el ribosoma, y el tercero es el RNA ribosomal (RNAr), que forma parte del ribosoma, el organelo que se encarga de llevar a cabo la traducción¹⁻³.



Para que haya expresión génica, el DNA debe estar en su forma laxa, ya que la doble hélice debe abrirse para permitir el paso de la maquinaria metabólica que lleva a cabo la transcripción, tal como las polimerasas, helicasas, ligasas, entre otras. Si la cromatina está en su forma condensada, entonces este proceso no puede ocurrir y no se lleva a cabo la expresión de los genes contenidos en la heterocromatina⁵.

Todas las células vivas expresan genes, unas más y otras menos, esto depende del tipo celular; por ejemplo, una neurona o un hepatocito son células metabólicamente muy activas y la evidencia de ello la observamos claramente en sus núcleos: la cromatina que predomina en ellos es la eucromatina. Por el contrario, los linfocitos en sangre periférica son células que sólo están de paso en ese tejido, por lo tanto sus actividades metabólicas están al mínimo,



Fotos: Cortesía del autor

Figura 2. Neutrófilo de sangre periférica en el que la flecha señala al cromosoma X condensado, denominado corpúsculo de Barr (tinción de Wright, magnificación 330X. Fotografía: Armando Zepeda Rodríguez y Francisco Pasos Nájera. La preparación histológica pertenece a la colección para docencia del Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM).

lo que es observable a través del microscopio, ya que su núcleo se observa teñido de manera intensa, esto es, la cromatina que predomina está condensada (heterocromatina)¹⁻³.

EL NÚCLEO VISTO CON EL MICROSCOPIO DE CAMPO CLARO

Durante la interfase, el núcleo está constituido por la envoltura nuclear, el núcleoesqueleto, el nucléolo, la matriz nuclear y la cromatina¹⁻³.

La “envoltura nuclear” está formada por la membrana nuclear externa, el espacio perinuclear, la envoltura nuclear interna y los complejos del poro nuclear. La membrana nuclear externa es una continuación del retículo endoplásmico rugoso, por ello es común encontrar ribosomas adosados a su

superficie. La membrana nuclear interna es la membrana que está asociada con la superficie interna del núcleo, a ella se ancla el núcleoesqueleto. Los poros nucleares son espacios en ambas membranas, estos poros están ocupados por proteínas y juntos, el poro y las proteínas, conforman al “complejo del poro nuclear”. Casi todo el tránsito molecular núcleo-citoplasma y citoplasma-núcleo depende de dichos complejos y de su interacción con las proteínas transportadoras (importinas y exportinas).

El “núcleoesqueleto” es el “citoesqueleto” del núcleo, está compuesto por láminas nucleares (A y B, principalmente) que son proteínas de la familia de los filamentos intermedios. Las láminas nucleares constituyen una red proteica que se encuentra asociada a la membrana nuclear interna. Este componente es el responsable de la morfología nuclear y de proveer la estructura sobre la cual se ordena la cromatina.

El “nucléolo” es un organelo que está dentro del núcleo. En el nucléolo se lleva a cabo la síntesis y el ensamblaje de las subunidades ribosomales. Es un organelo altamente basófilo, porque es una zona rica en RNA ribosomal. La información genética necesaria para hacer RNA ribosomal y proteínas ribosomales, se encuentran en los cromosomas organizadores nucleolares (pares 13, 14, 15, 21 y 22). Cada célula tiene al menos un nucléolo (que puede o no ser evidente al microscopio de campo claro), porque todas necesitan ribosomas para llevar a cabo la traducción de RNAm. Otro indicador de la actividad metabólica celular, es el número de nucléolos visibles.

La “matriz nuclear” es el “citoplasma” de este organelo, en ella se encuentran metabolitos y proteínas como las polimerasas.

La “cromatina” es el DNA y sus proteínas asociadas (principalmente histonas). Dentro del núcleo, la cromatina está en dos estados de compactación diferentes: en forma de cromatina laxa, denominada “eucromatina” y la cromatina compacta o condensada llamada “heterocromatina”. A su vez, la heterocromatina, se clasifica de acuerdo con su actividad transcripcional y puede ser heterocromatina constitutiva (actividad génica nula) o facultativa, es decir cromatina silenciada, como es el caso de uno

de los cromosomas X en las mujeres, que forma al corpúsculo de Barr (**figura 2**).

De acuerdo con el tipo celular, los núcleos pueden tener predominancia de eucromatina o de heterocromatina, en la mayoría de las células la cantidad de eucromatina y de heterocromatina son similares en el núcleo.

Morfología nuclear: Aunque siempre imaginamos que las células tienen núcleo esférico, existen otras muchas formas nucleares que son específicas para el tipo celular, por ejemplo, los monocitos tienen núcleo en forma de riñón (**figura 3a**), los neutrófilos tienen núcleo multilobulado (**figura 3b**), y las células musculares lisas y estriadas, alargados.

¿POR QUÉ EL NÚCLEO SE VE AZUL-MORADO?

Características tintoriales: El DNA al ser una biomolécula de naturaleza ácida se tiñe con el componente básico (hematoxilina) de la tinción convencional (H-E: hematoxilina-eosina). Sin embargo, las características tintoriales del núcleo se observan de acuerdo con la actividad metabólica de la célula, ya que la heterocromatina se tiñe intensamente (**figura 4c**) y la eucromatina se observa pálida (**figura 4a**).

La heterocromatina constitutiva se observa como una línea intensamente teñida en la periferia del núcleo (**figura 4b**), ya que este tipo de cromatina tiene funciones estructurales, es decir, se asocia con el núcleoesqueleto. Esta cromatina es muy importante, porque al no tener actividad transcripcional (genes) cuando esta cromatina sufre daños, éstos pueden ser reparados, y si hay errores durante la reparación, la célula no tiene consecuencias graves.

La heterocromatina facultativa es cromatina que tiene genes útiles, sin embargo, la célula la silencia hipercompactándola. Pero, si es necesario que la célula exprese genes que están en esa forma, simplemente los descondensa para poder transcribirlos. Es decir, este tipo de cromatina tiene la “facultad” de ser eucromatina en un momento de la vida de la célula o heterocromatina en otro.

La eucromatina es la cromatina con actividad transcripcional, es la que contiene a las secuencias génicas que se están expresando en esa célula. Al estar en la forma laxa, la cantidad de colorante que

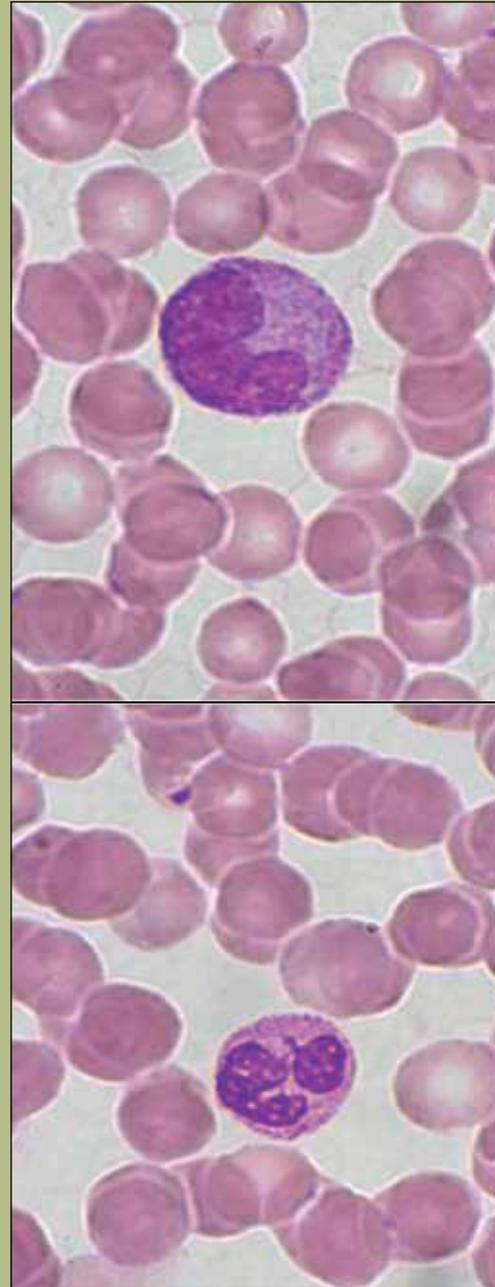
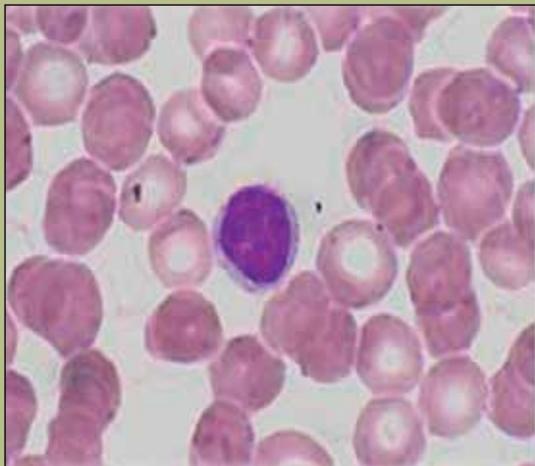
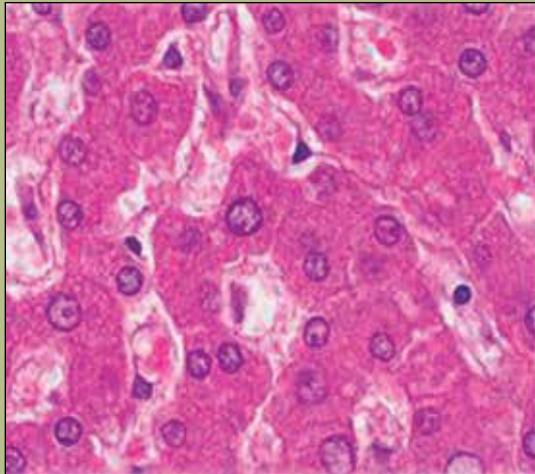
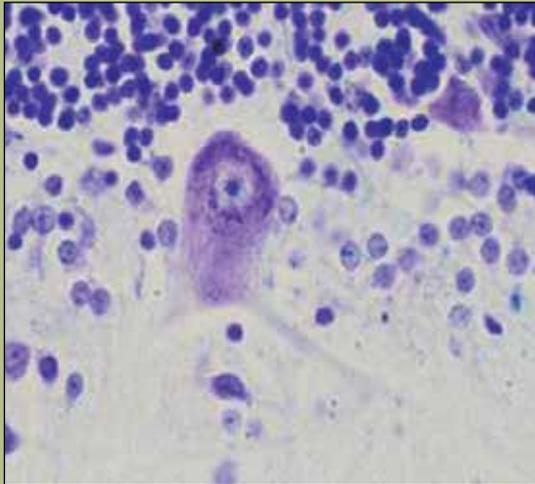


Figura 3. Morfología nuclear. a) En el centro de la imagen se observa un monocito de sangre periférica, con el núcleo en forma de riñón. b) se muestra el núcleo multilobulado de un neutrófilo (tinción de Wright, magnificación 330X. Fotografía: Armando Zepeda Rodríguez y Francisco Pasos Nájera. La preparación histológica pertenece a la colección para docencia del Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM).



puede captar es menor que en el caso de la heterocromatina, es por ello que es pálida cuando se observa con microscopía de campo claro, como es el caso de la cromatina en células como las neuronas.

Y... ¿TODAS LAS CÉLULAS TIENEN NÚCLEO?

Cuando decimos: “todas las células eucariontes tienen núcleo”, es posible que algún alumno levante tímidamente la mano y pregunte: ¿entonces el eritrocito es una célula procarionte porque no tiene núcleo?

Cabe hacer la aclaración que hay dos tipos celulares en nuestro organismo que están tan diferenciados que sacrifican al núcleo (y al resto de sus organelos) en pos de llevar a cabo su función: los eritrocitos (**figura 5**) y las células que conforman al cristalino. Sin embargo, siguen siendo células eucariontes.

Y AHORA... ¿CÓMO ENTENDER EL PASO DE LA HISTOLOGÍA A LA BIOQUÍMICA?

La sección anterior explica las características del núcleo cuando la célula está en interfase. Pero cuando la célula va a entrar en la fase de división celular, además de generar nuevos organelos para repartirlos de manera equitativa entre las células hijas, también debe duplicar su material genético, ya que cada célula nueva, debe contener un juego completo, y de preferencia perfecto, de cromosomas (46 en células somáticas y 23 en células germinales).

El ciclo celular se divide en las fases G1, S, G2

Figura 4. Se muestran diferentes tipos celulares: a) Neurona de Purkinje en cerebelo: se observa el núcleo de tinción pálida y nucleolo evidente (tinción Kluver-Barrera, magnificación 132X). b) Hepatocitos: se observa la eucromatina pálida y la heterocromatina de tinción intensa en la periferia del núcleo (tinción hematoxilina-eosina, magnificación 132X). c) Linfocito de sangre periférica: se observa el núcleo de coloración intensa (tinción de Wright, magnificación 330X). Fotografías: Armando Zepeda Rodríguez y Francisco Pasos Nájera. Las preparaciones histológicas pertenecen a la colección para docencia del Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM.

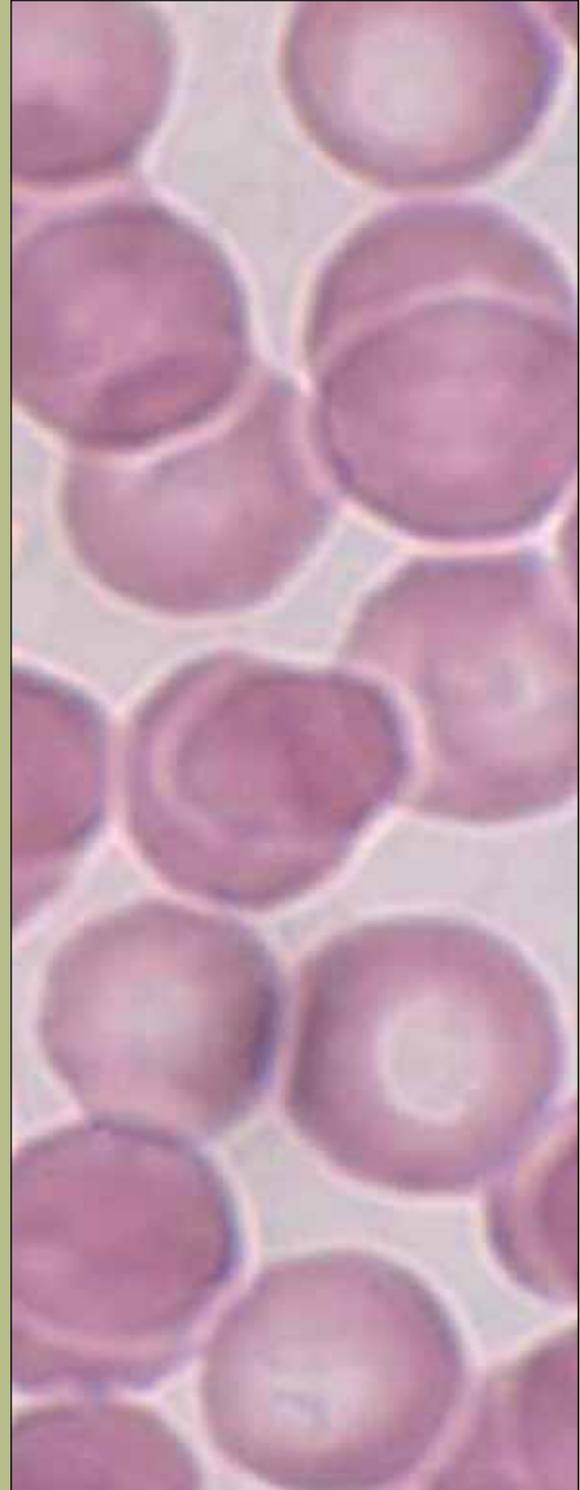
Figura 5. Eritrocitos de sangre periférica, el tipo celular anucleado más abundante del organismo (tinción de Wright, magnificación 330X. Fotografía: Armando Zepeda Rodríguez y Francisco Pasos Nájera. Las preparaciones histológicas pertenecen a la colección para docencia del Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM).

y M (mitosis). G1 es el período durante el cual la célula sintetiza biomoléculas y crece. La fase S se caracteriza porque la célula sintetiza una copia exacta de su DNA; este proceso no modifica el aspecto del núcleo. En esta fase también se duplica el centrosoma y los dos centriolos. La fase G2 es período de crecimiento y de revisión: todo debe estar perfecto para iniciar el proceso de división. La fase M a su vez se divide en 5 etapas: profase, prometafase, metafase, anafase y telofase¹⁻³.

La profase se distingue porque en el núcleo se vuelve evidente que la cromatina se está condensando en su forma de cromosomas. La prometafase se caracteriza por la desaparición de la envoltura nuclear. Durante la metafase la cromatina se encuentra en su máximo nivel de compactación, es decir en forma de cromosomas metafásicos, que se alinean en el ecuador de la célula. Durante la anafase, las dos cromátidas que conforman a cada cromosoma, son separadas y conducidas por el huso mitótico hacia los polos. La telofase es el período en el cual se forman nuevas envolturas nucleares, los cromosomas de las células hijas se descondensan, y forman regiones heterocromáticas y eucromáticas iguales a las de la célula que las originó¹.

EL OJO BIOQUÍMICO OBSERVANDO AL NÚCLEO CELULAR

Cuando el DNA está en su forma de “cromosoma metafásico” es porque ha llegado al máximo nivel de compactación que puede alcanzar y esto ocurre porque la célula se encuentra en el proceso de división. La información genética se encuentra contenida en el DNA, la estructura de esta estructura fue descrita por Watson y Crick en 1953; este modelo cumple con cuatro puntos indispensables para cualquier material genético que son:



Debido a que durante la replicación hay una cadena de DNA que se va replicando de manera discontinua, es necesario pegar los fragmentos de DNA que se fueron generando y que reciben el nombre de “fragmentos Okazaki”, esto se lleva a cabo por la DNA ligasa. La replicación en eucariontes es más compleja, aunque sigue el mismo patrón para que se lleve a cabo. Una diferencia es que el número de enzimas que intervienen en el proceso es mayor, lo que implica que está altamente conservado y regulado para impedir que el DNA ubicado en los cromosomas se puede replicar en forma independiente de las funciones y de la actividad celular.

- Se puede explicar el proceso de replicación o duplicación del material genético.
- Permite explicar la especificidad del material y que éste se preserve a lo largo del proceso de duplicación.
- El DNA es la molécula en donde se guarda la información genética.
- Por último, el modelo explica cómo el DNA puede mutar⁶.

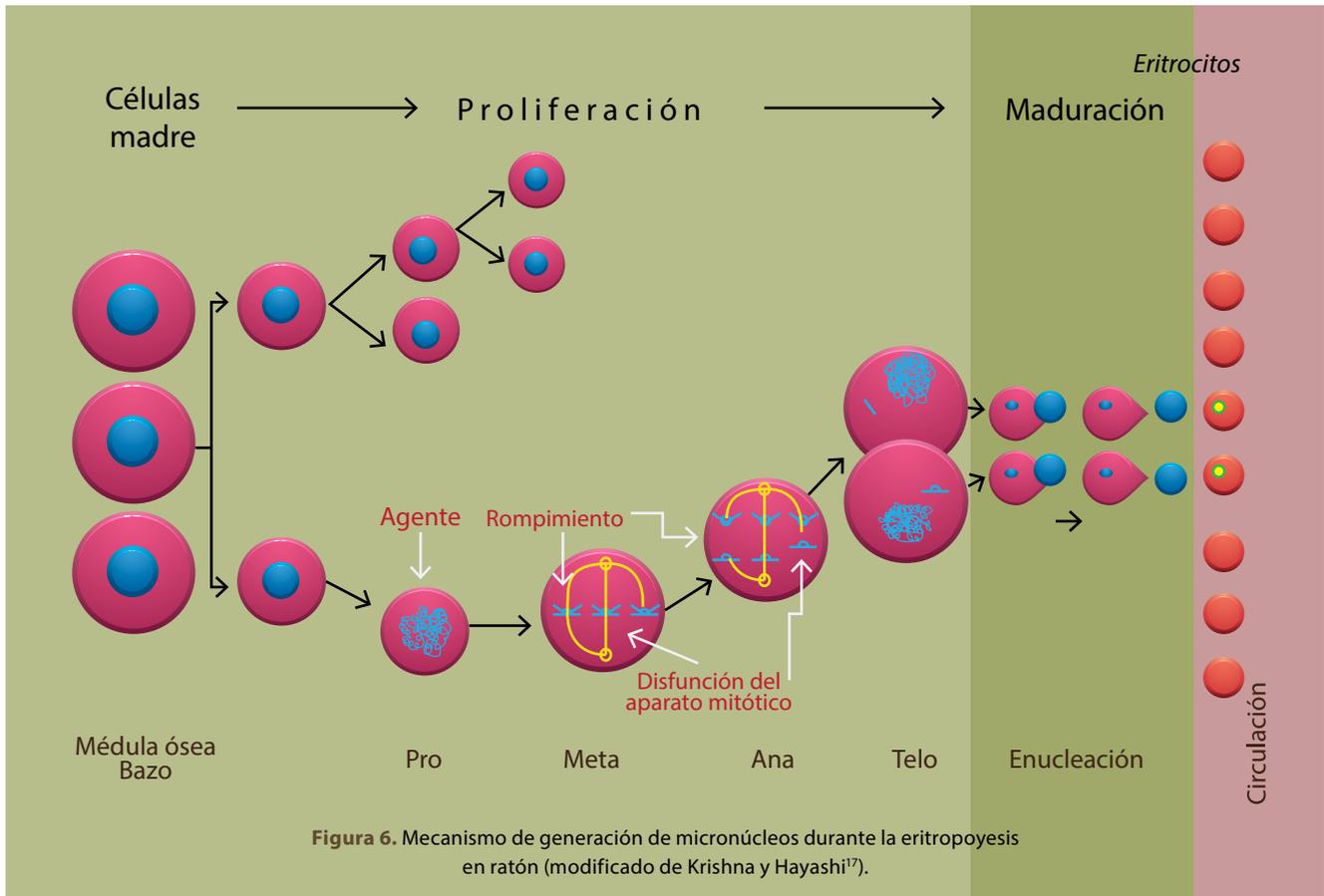
En todos los organismos, el DNA se encuentra organizado; en los procariontes, aunque carecen de núcleo, el DNA no se encuentra disperso en el citoplasma celular sino que se organiza en una sección del citosol. Uno de los procesos que permite mantener y transmitir la información genética de una célula a otra es la duplicación o replicación del DNA. Se han realizado diversos estudios para comprender como se lleva a cabo este proceso y los primeros organismos para estudiar, por su relativa facilidad, son las bacterias. En ellas, una vez que se reconoce el sitio de “origen de la replicación” (oriC) que consta al menos de 245 pares de bases (pb). El oriC consta de secuencia repetida de adenina (A) y timina (T) (13 pb), que se denomina caja TATA, en esta secuencia se unirá la proteína iniciadora DnaA, una helicasa Dna B y el cargador de la helicasa

Dna C a lo largo del proceso se van uniendo estos complejos hasta que se logran tener sobre el DNA juegos Dna B con Dna C, cada una de estas unido a ATP. Estos complejos proteicos cumplen funciones específicas, la cuales son: Dna C permite la unión de Dna B a la cadena de DNA, esto va asociado con la hidrólisis de ATP; y el Dna B rompe los puentes de hidrógeno que mantienen unidas a las cadenas sencillas de DNA, y abre la “burbuja de replicación”.

En cada hebra de DNA hay un hexámero de DnaB, que permite que se lleve la replicación en ambas direcciones. Para evitar que las cadenas de DNA se vuelvan a unir, interviene una nueva enzima SSBP (proteína de unión de cadena sencilla), que impide que se cierre el DNA y pueda avanzar la burbuja de replicación, pero cada giro en la molécula genera tensión sobre la hebra por lo que es necesario que una topoisomerasa DNA girasa vaya liberando la tensión de la horquilla de replicación. Para poder completar la replicación se requiere que se genere una plantilla, por lo cual cuando la Dna B avanza se une a ella Dna G (primasa) que se encarga de sintetizar un cebador (plantilla) o “primer” de RNA siendo éste de 10 a 12 ribonucleótidos y aporta el extremo 3'-OH para que la DNA polimerasa pueda unir los demás desoxinucleótidos. Se han caracterizado cinco DNA polimerasas (DNA Pol):

- **DNA Pol I:** lleva a cabo la reacción de polimerización en dirección 5' - 3'. Tiene actividad de exonucleasa en ambas direcciones y se encarga de eliminar y reemplazar a los “primers de RNA”.
- **DNA Pol II:** tiene actividad de polimerización 5'- 3', pero carece de actividad de exonucleasa 5'-3'. Repara al DNA.
- **DNA Pol III:** Elonga a la cadena de DNA y tiene actividad de polimerización 5' - 3'.
- **DNA pol IV:** Repara al DNA y tiene actividad de polimerización 5'- 3', pero no tiene actividad de exonucleasa.
- **DNA pol V:** solo tiene actividad de polimerización 5'- 3' y se encarga de reparar daños en el DNA.

Debido a que durante la replicación hay una cadena de DNA que se va replicando de manera



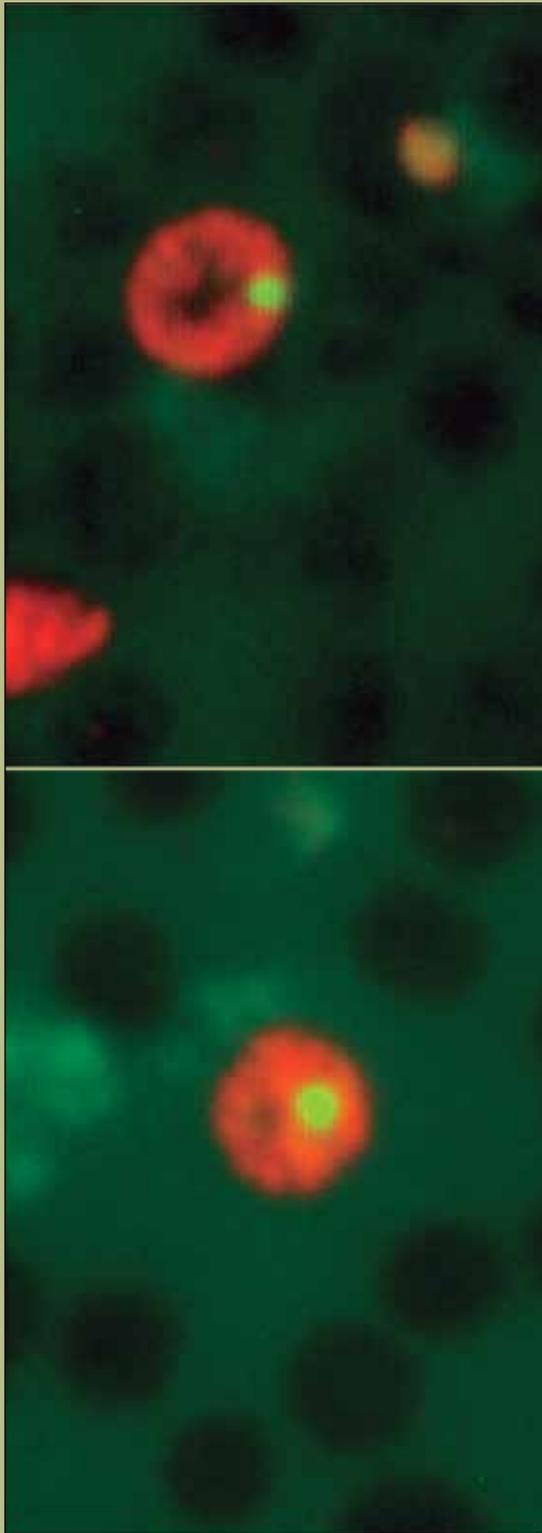
discontinua, es necesario pegar los fragmentos de DNA que se fueron generando y que reciben el nombre de “fragmentos Okazaki”, esto se lleva a cabo por la DNA ligasa.

Como ya se mencionó, la replicación en eucariotes es más compleja, aunque sigue el mismo patrón para que se lleve a cabo. Una diferencia es que el número de enzimas que intervienen en el proceso es mayor, lo que implica que está altamente conservado y regulado para impedir que el DNA ubicado en los cromosomas se puede replicar en forma independiente de las funciones y de la actividad celular.

En el núcleo celular de los eucariotes el DNA se encuentra altamente organizado gracias a que existe una fuerte y repetida interacción entre el DNA y las histonas que forman al “nucleosoma”. Éste es la unidad fundamental de la cromatina, el cual se constituye por 147 pb que van a envolver a una histona. El DNA se enrolla sucesivamente para hacer

una estructura compacta. Al ir enrollando al DNA quedan regiones expuestas o desnudas (20 a 90 pb), estas regiones sirven como sitios de reconocimiento para la unión con otras proteínas que permiten el inicio de la transcripción del material genético⁷.

En las células eucariotes el proceso de duplicación es complejo, porque la duplicación empieza en cientos o miles de sitios “oriC”, la activación de estos sitios ocurre durante la fase G1 de la división celular. Un modelo que permite estudiar y acercarse al proceso de duplicación de una célula eucariótica es el hongo *Saccharomyces cerevisiae*. En este organismo se han identificado varias secuencias conservadas de sitios de iniciación denominadas “secuencias autónomas de replicación” (ARS, *autonomously replication sequences*) que son secuencias no codificantes de 100-200 bp⁸. Estas secuencias se encuentran altamente conservadas en las levaduras y en organismos emparentados, pero en otros eucariotes la presencia de estas secuencias permitió



aislar al complejo de reconocimiento del origen (ORC), que está formado por 6 proteínas (Orc1-6) y tiene un papel análogo a la DnaA bacteriana⁹.

Una vez que se une el complejo ORC al sitio de origen de la duplicación, es necesario empezar a unir otras proteína como son Cdc6 y Cdt1. Para que se lleve a cabo la duplicación, se deben reclutar a las 6 proteínas que se denomina “minicromosomas de mantenimiento” (MCM) al ORC¹⁰. El complejo MCM es un heteroxámero que presenta actividad de helicasa, lo que permite ir abriendo la doble cadena de DNA, para que se pueda llevar a cabo la duplicación del DNA generando una nueva hebra hija por cada cadena de DNA que se duplique. A pesar de que las enzimas encargadas de llevar a cabo la duplicación del DNA son altamente eficientes, pueden existir errores en el copiado. Estos errores son reparados por enzimas encargadas de esta actividad. Sin embargo, en ocasiones no es posible reparar y por lo tanto el error permanece y se genera una mutación en el DNA. Cuando éste se duplica, la mutación es transferida a las células hijas. Las mutaciones se pueden generar durante la duplicación del material genético y también cuando la célula se enfrenta con factores o agentes externos capaces de modificar al material genético. Este último punto se abordará más adelante.

¿LA CÉLULA PUEDE TENER ERRORES AL REPLICAR SU DNA?

El DNA es susceptible (al igual que las otras biomoléculas) a presentar daños en su estructura como consecuencia de una gran diversidad de factores. Uno de los problemas que esto conlleva, es que cuando la célula se divide, puede heredar estos daños a las células hijas.

“Genotoxicidad” es el término que se utiliza para

Figura 7. Los reticulocitos (rojos) contienen un micronúcleo (amarillo) en su citoplasma. Los MN son la evidencia de eventos genotóxicos durante la formación de estas células (coloración supravital con naranja de acridina. La imagen fue obtenida a 100 X. Fotografía: Marcela Rojas Lemus, Laboratorio de Daños a la salud por metales pesados, BCYT, Facultad de Medicina, UNAM).

designar al daño que sufre el DNA. Los agentes que pueden provocar daño, son “agentes genotóxicos”: la generación de daño al ADN es considerado como un evento inicial importante en la carcinogénesis¹¹, porque es más probable que las células con DNA dañado desarrollen mutaciones después de la exposición a los agentes genotóxicos¹².

Hoy día, se utilizan diferentes pruebas, con un alto grado de sensibilidad para evaluar diversos tipos de daño al DNA¹³. Existe una considerable batería de técnicas para la detección de efectos genotóxicos¹¹ tanto *in vitro* como *in vivo* en sistemas celulares procarióticos y eucarióticos¹³⁻¹⁴ que son utilizadas para evaluar diferentes agentes ya sea en condiciones experimentales, ambientales u ocupacionales¹¹.

La prueba validada internacionalmente para detectar actividad genotóxica, es el ensayo de micronúcleos (MN). Un MN es un cuerpo citoplásmico de naturaleza nuclear que corresponde a material genético no incorporado correctamente a las células hijas durante la división celular¹⁵; por tanto, es un pequeño núcleo separado del núcleo principal de la célula, que se produce durante la mitosis (en telofase)¹⁶. Los MN (conocidos también como cuerpos de Howell-Jolly) son de forma redonda y de contorno liso¹⁷. Reflejan aberraciones cromosómicas que pueden ser debidas a errores durante la replicación del material genético o por la exposición a agentes genotóxicos¹⁵. Los MN contienen material genético que puede provenir de fragmentos cromosómicos o cromosomas completos¹⁶. El propósito de este ensayo, es identificar agentes o circunstancias que inducen formación de MN, que son resultado de rompimientos cromosómicos (clastogenicidad) o de cromosomas completos (aneugenicidad)¹⁷.

El ensayo de MN con laminillas cubiertas con naranja de acridina (NA), aprovecha el proceso de eritropoyesis (producción de eritrocitos) para identificarlos. Durante la eritropoyesis, las células deben pasar por diversos estadios de proliferación y maduración. Si el DNA o el aparato mitótico están dañados, esto se podrá ver reflejado en forma de micronúcleos.

Durante la diferenciación del linaje eritroide, cuando un eritroblasto se desarrolla en un eritro-

El DNA es susceptible a presentar daños en su estructura. Uno de los problemas que esto conlleva, es que cuando la célula se divide, puede heredar estos daños a las células hijas.

“Genotoxicidad” es el término que se utiliza para designar al daño que sufre el DNA. Los agentes que pueden provocar daño, son “agentes genotóxicos”: la generación de daño al ADN es considerado como un evento inicial importante en la carcinogénesis, porque es más probable que las células con DNA dañado desarrollen mutaciones después de la exposición a los agentes genotóxicos.

cito policromático o reticulocito (eritrocito joven que aún contiene ácido ribonucleico o RNA), el carácter que define esta etapa es la expulsión del núcleo principal, por tanto, cualquier micronúcleo que se haya formado permanece en el citoplasma de la célula, que ahora es una célula anucleada, lo que facilita la visualización de los micronúcleos¹⁷ (**figura 6**).

Los reticulocitos, con el tiempo, degradan al RNA y contienen primordialmente hemoglobina, entonces se conocen como eritrocitos normocrómicos (ENC) o eritrocitos maduros. Los reticulocitos y los ENC se tiñen de manera diferencial cuando se fluorocromizan con NA¹⁷. Los reticulocitos son células que tienen menos de 24 h de haber sido liberadas a la circulación, por lo tanto, el fluorocromo al interactuar con el RNA de los ribosomas, emite fluorescencia rojo-naranja, por tanto, pueden ser distinguidos fácilmente de los maduros que no emiten fluorescencia, debido a que éstos no presentan ningún tipo de ácido nucleico en su citoplasma. Los MN son el resultado de daño cromosómico o daño en el aparato mitótico de los eritroblastos¹⁶ (**figura 7**).

El incremento en la frecuencia reticulocitos micronucleados (R-MN), es una indicación de daño genético, de inestabilidad cromosómica y actual-

El material genético se encuentra agrupado en una sección particular de la célula, y dentro los organismos eucariontes se encuentran en una estructura muy caracterizada y compleja que le permite guardar y proteger la información genética contenida dentro del DNA.

El núcleo celular es una estructura en constante actividad. Una buena aproximación de lo que está sucediendo (o sucedió) en la célula, la podemos identificar en las características de este organelo y su contenido.

mente, tiene valor predictivo en la predisposición a desarrollar cáncer¹⁷.

CONCLUSIÓN

El material genético, independientemente del organismo del que se trate, se encuentra agrupado en una sección particular de la célula, dentro los organismos eucariontes se encuentran en una estructura muy caracterizada y compleja que le permite guardar y proteger la información genética contenida dentro del DNA. Queda claro que es más sencillo llevar a cabo los estudios a nivel molecular en organismos procariontes, porque ambos sistemas comparten similitudes: ambos requieren diversas proteínas, pero en los eucariontes el proceso es más complejo por la gran variedad de proteínas involucradas y los niveles de regulación para evitar errores en la duplicación del material.

El núcleo celular es una estructura en constante actividad. Una buena aproximación de lo que está sucediendo en la célula (o de lo que sucedió) la podemos identificar observando las características de este organelo y su contenido.

Por último, vale la pena el esfuerzo de hacer hincapié con los estudiantes, en que las estructuras y componentes que se revisan en los temarios son exactamente los mismos, porque pertenecen a las mismas células (a las que conforman su cuerpo y el de sus futuros pacientes), y la única diferencia es que son explicados, vistos y analizados a través de diferentes perspectivas. Lo importante, es que lleven a cabo esa integración con el fin de que puedan

concretar la comprensión de su sujeto de estudio, el ser humano.●

BIBLIOGRAFÍA

1. Brüel A, Christensen E, Trandum-Jensen J, et al. Capítulo 4: Núcleo celular. En: Geneser Histología. 4a ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2014.
2. Junqueira LC, Carneiro J. Núcleo celular. En: Histología Básica. Capítulo 3. 12va ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2015.
3. Ross M, Pawlina W. Capítulo 3: El núcleo celular. En: Histología, texto y atlas color con Biología Celular y Molecular. 6 ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2014. 75-81.
4. Nature Education Centre [internet]. Consultado: 24 Oct 2015. Disponible en: http://www.nature.com/nature_education
5. Karp, G. Capítulo 12: El núcleo celular y el control de la expresión génica. En: Biología Celular y Molecular. 6 ed. México: McGrawHill; 2013: 475-529.
6. Portin P. The birth and development of the DNA theory of inheritance: sixty years since the discovery of the structure of DNA. *Jour Gen.* 2014;93(1):293-302.
7. Kouzine F, Levens D, Baranello L. DNA topology and transcription. *Nucleus.* 2014;5(3):195-202.
8. Bell S. The origin recognition complex: from simple origins to complex functions. *Genes & Dev.* 2002;16:659-72.
9. Robinson NP, Bell SD. Origins of DNA replication in the three domains of life. *FEBS Jorunal.* 2005;272:3757-66.
10. Ming Le, Bik K Tye. *Journal Cell Sci.* 2014;114(8):1147-454.
11. Moller P. Genotoxicity of environmental agents assessed by the alkaline comet assay. *Bas Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;96:1-42.
12. Olive PL, Durand RE, Banáth JP, Johnston PJ. Analysis of DNA Damage in Individual Cells. *Methods Cell Biol.* 2001;64: 235-49.
13. Fatima SK, Prabhavathi A, Reddy PP. Analysis of chromosomal aberrations in men occupationally exposed to cement dust. *Mutat Res.* 2001;490:179-86.
14. Sorsa M, Pyy L, Salomaa S, Nylund L, Yager JW. Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. *Mutat Res.* 1988;204:465-79.
15. Zalacain M, Sierrasesúmaga L, Patiño A. El ensayo de micronúcleos como medida de inestabilidad genética. *An Sist San Nav.* 2005;28: 227-36.
16. EPA (Environmental Protection Agency. Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5395 Mammalian erythrocyte micronucleus test. Prevention, pesticides and toxic substances (7101). US: EPA; 1998, 712-C-98-226.
17. Krishna G, Hayashi M. In vivo rodent micronucleus assay: protocol, conduct and data interpretation. *Mutat Res.* 2000;455:155-66.



Figura 1



Figura 2

Lo que evocan las imágenes

Teresa I. Fortoul van der Goes

En un paseo por el Museo de Arte de Nueva York (MoMA), y después de visitar varias salas, en una semioscura se dejaba una ventana de luz sobre una pintura. En el centro de la pared, como única visión, *La noche estrellada* (figura 3) de Vincent Willem van Gogh atrajo como un imán mi atención. Había una banca frente al cuadro, así que mi hija y yo nos sentamos a gozar de los trazos de este pintor tan conocido: los amarillos de la Luna, las titilantes estrellas y el azul del cielo del que sobresalen. Será por sus pinturas o por su vida, pero van Gogh es mencionando con frecuencia y es motivo de varias consideraciones. Aun

ahora se discute sobre los posibles padecimientos que lo aquejaban: ¿epilepsia?, ¿depresión?, y algún otro diagnóstico que ha discurrido en la literatura. Ya sea por los diagnósticos que mencioné previamente o por su consumo de ajeno, decidió, después del conocido evento de la oreja cortada, internarse en el asilo de Saint-Rémy, y durante su estancia ahí creó esa bella obra.

Cuando residía en Arles, lugar al que se mudó en busca de inspiración, los amarillos llenaron su vida y ahí creó otro de sus famosos cuadros *Naturaleza muerta: florero con doce girasoles* (figura 2). Es triste saber que, por los componentes que utilizó



Figura 3

van Gogh para su pintura amarilla, ahora su brillo se está perdiendo y al parecer no hay forma de detener el proceso de degradación del color, ya que el amarillo de cromo y el de cadmio que utilizó para darle esa vida a sus pinceladas, está siendo víctima de su propia belleza.

Además de los girasoles, van Gogh pintó otras naturalezas muertas, entre ellas varias con flores. Una de ellas, *Jarrón con margaritas y Amapolas*, tiene las vibrantes emociones del rojo, que contrastan con el azul y el blanco de las otras flores que aparecen en el florero. Ésta fue una de las pocas obras que el pintor vendió en vida y que, hasta hace algunos años, había permanecido en una colección privada. Su fondo rojo con tintes verde-amarillos me recordaron a la imagen de los micronúcleos con la tinción de naranja de acridina (**figura 1**). Esa imagen de verde-amarillo brillante indica daño en el ADN y lo que implica el evento –del daño–, no le quita la belleza del contraste del color. Las imágenes rojas que parecen amapolas corresponden a reticulocitos, formas jóvenes de eritrocitos en proceso de dejar

los últimos vestigios de su inmadurez en el pasado.

Este pintor holandés tuvo una vida no del todo agradable, ya que tardó en encontrar su vocación como pintor y terminó con su vida como consecuencia de las enfermedades que padecía. Aunque, hasta para este hecho –el suicidio–, existe la teoría no totalmente aceptada de que fue herido por unos jóvenes que pretendieron asaltarlo y a consecuencia de las lesiones que estos individuos le ocasionaron, murió.

Una manera de no morir es trascender, y eso es lo que ha ocurrido con este especial pintor. Las imágenes evocan sus emociones y los contrastes en su vida. De no ser por su hermano, Theo, quien creyó en él y lo arropó para que pudiera encontrar su camino, y que estuvo con él hasta el final, Van Gogh no hubiera existido como lo conocemos ahora. Theo pidió a su viuda que no vendiera la obra de su hermano por separado; encomienda que mantuvo. A nosotros nos deja la noche estrellada y los campos de trigo, las flores en jarrones, las siluetas y las caras de aquellos con los que convivió, y el mensaje de su vida llena de color. ●