Volumen 10, Número 3, febrero - abril 2019
www.revistamedicamd.com

Chevalier
Óleo sobre tela
90 * 70 cm

Revista Médica MD

ISSN 2007-2953

Artículo Original
Hallazgos histológicos de la cóclea de cobayos expuestos al ruido y tratados con vasodilatador y vitaminas

Artículo de revisión
Identificación de posibles riesgos toxicológicos y sus regulaciones sanitarias del uso de nanomateriales en productos de consumo humano en México

Indexada y compilada en IMBIOMED, Latindex, Medigrapic, REDIB, EBSCO, Gale-Cegage Learning y SIIC

Revista Médica MD. Volumen 10, Número 3; febrero - abril 2019

Directorio editorial

Dirección General
Alvaro López Íñiguez

Editor en Jefe
Javier Soto Vargas
Blanca Fabiola Fajardo Fregoso

Editores por sección

Edición literaria
- Norma Gisel De León Peguero
- Fernando Emmanuel Herrera Aguilar
- Roberto Miranda de la Torre
- Liliana Martínez Vázquez
- Luis Daniel Salgado Lozada

Trabajos Originales
- Rafael Antonio Cansino Vega
- Rubén Daniel Esqueda Godoy

Medicina Interna
- Sarai Delgado Pelayo
- Martín Alejando Gallegos Ríos
- Luis Miguel Morfín Plascencia
- Jorge Casal Sánchez

Cirugía
- Victor Hugo Sainz Escárrega
- Emmanuel Mercado Núñez

Pediatría
- Francisco Jaffet Ramírez Ramírez
- Claudia Gómez Elias

Ginecología y Obstetricia
- Rosa María Hernández Vega

Casos Clínicos
- Sulei Bautista González
- Diego Antonio Preciado Estrella
- Damían Arellano Contreras

Traducción Literaria
- Enrique Daniel Gallo Sandoval
- David Enrique Carmona Navarro
- Rosa Paulina Aldana Aguilar
- Kenia Yolanda Lepe Moreno

Comité de diseño
Adriana Valle Rodríguez
Alberto Álvarez Gutiérrez
Jesús Rodríguez Salcido
Erik Zamudio López
Erick Pérez López
Manuel Soria Orozco
Sulei Bautista González

Comité de difusión y divulgación
Evelin del Rocío López Íñiguez
Jesús Gerardo Tostado Sánchez

Respaldo académico institucional

OPD Hospitales Civiles de Guadalajara

Director General
Dr. Jaime Andrade Villanueva

Director Hospital Civil de Guadalajara HCFAA
Dr. Rafael Santana Ortiz

Director Hospital Civil de Guadalajara HCJIM
Dr. Benjamín Becerra Rodríguez

Subdirector General de Enseñanza e Investigación
M.S.P. Víctor Manuel Ramírez Anguiano

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCFAA
Dr. José Antonio Mora Huerta

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCJIM
Dr. Enrique Romero Velarde

Centro Universitario de Ciencias de la Salud

Rector
Dr. Francisco Muñoz Valle

Secretario Académico
Mtro. Rogelio Zambrano Guzmán

Secretario Administrativo
Mtra. Saralyn López y Taylor

Coordinador de la Carrera de Medicina
Dr. Juan Víctor Manuel Lara Velez

REVISTA MEDICA MD, Año 10, Número 3, febrero - abril 2019, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2016-031818011300-102. ISSN: 2007-2953. Licitud de Titulo y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número Comité Editorial de la Revista Médica MD Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco C.P. 44340. Fecha de última modificación 30 de abril de 2019.

Con respaldo académico del OPD Hospitales Civiles de Guadalajara y del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. Miembro de la Asociación Mexicana de Editores de Revistas Biomédicas. Indexada y compilada en el Índice Mexicano de Revistas Biomédicas de Latinoamérica IMBIOMED, en el Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal LATINDEX, Medigraphic Literatura Biomédica, en el Índice de Citaciones Latinoamericanas (INCILAT), REDIB Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico, en la Academic Search en su versión internacional de la base de datos EBSCO, Gale-Cengage Learning subdivisión de National Geographic y Sociedad Iberoamericana de Información Científica SIIC.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Revista Médica MD.

Índice y contenidos

Páginas

Editorial

Mensaje del Comité Editorial 202

Carga, acceso y disparidades en enfermedad renal 203
Deidra C. Crews, Aminu K. Bello y Gamal Saadi; for the World Kidney Day Steering Committee.

Artículo original

Hallazgos histológicos de la cóclea de cobayos expuestos al ruido y tratados con vasodilatador y vitaminas 209
Navarro-Meza María C, Orozco-Chávez Eduardo, Díaz-Rodríguez Sergio I, González-González José A, Borjas del Toro María de L, Carmona-Navarro David E.

Factores de estrés en los residentes de neonatología en la república mexicana 2017: visión por profesores del curso 214
Villegas-Silva Raúl, Vizzuett-Martínez Raúl, Lima-Rogel Victoria, Rivera-Rueda María Antonieta, Angulo-Castellanos Eusebio, Estrada-Ruelas Isaac, Barrera-de León Carlos, Gallardo-Sánchez María Fernanda, Jiménez-González Salvador, Martínez-Guerrero Juan Raúl, Aguilar Rodríguez Fernando, Gutiérrez-Padilla José Alfonso.

Artículo de revisión

Identificación de posibles riesgos toxicológicos y sus regulaciones sanitarias del uso de nanomateriales en productos de consumo humano en México 221
López-de la Mora David Alejandro.

Aspectos históricos del consentimiento informado y su aplicación actual 229
Pérez-Cano Héctor Javier y Cesar-Moreno Brenda Magaly.

Páginas

Reporte de caso

Hemorragia retromolar por malformación arteriovenosa en el embarazo 235
Yamamoto-Ramos Masao, Campos-Coy Mario Alberto, Villarreal-del Bosque Natalia, Argueta-Ruíz Rocío del Carmen y Sada-Treviño Miguel Antonio.

Gliosarcoma primario, una variante inusual del glioblastoma 240
Jiménez-Manrique Marco Antonio, Quillo-Olvera Diego, Ramírez-Aguilar Ricardo y Quillo-Olvera Javier.

Sarcoma Mieloide, una entidad poco frecuente 245
Rodríguez-Bautista Eduardo, Méndez-González Aida, Martínez-Coronel Jorge.

Síndrome de Jarcho-Levin: Reporte de caso familiar 250
Soto-Brambila Ada Paloma y Alatorre-Jiménez Moisés Alejandro.

Imagen clínica

Dolor torácico asociado con una vértebra en mariposa 251
Rivera-Silva Gerardo, Flores-Guerrero Daniela, Treviño-Alanís Ma. Guadalupe.

Flash MD

Detección fenotípica de *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae* productoras de carbapemenasas 252
Rodríguez-Aldama Juan Carlos, Tovar-Calderón Yanet Estrella.

Carga, acceso y disparidades en enfermedad renal

Deidra C. Crews[a,b,c], Aminu K. Bello[d] and Gamal Saadi[e]; for the World Kidney Day Steering Committee[f]

La enfermedad renal es un problema global de salud pública que afecta a más de 750 millones de personas alrededor de todo el mundo.[1] La carga de la enfermedad renal varía sustancialmente a lo largo del planeta, al igual que su detección y tratamiento. A pesar de que la magnitud y el impacto de la enfermedad renal está mejor definida en los países desarrollados, evidencia reciente sugiere que los países en desarrollo tienen una carga de la enfermedad similar o incluso mayor que los primeros.[2]

En muchos escenarios, las tasas de enfermedad renal y la provisión de su cuidado están definidas por factores socioeconómicos, culturales y políticos, ocasionando disparidades significativas en la carga de la enfermedad, aún en países desarrollados.[3] Estas disparidades existen a lo largo de todo el espectro de la enfermedad renal – desde los esfuerzos preventivos para limitar el desarrollo de la lesión renal aguda (LRA) o de la enfermedad renal crónica (ERC), al tamizaje para enfermedad renal entre las personas con alto riesgo de desarrollarla, al acceso a cuidado y tratamiento subespecializado de la falla renal con terapia de reemplazo renal (TRR). El Día Mundial del Riñón 2019 ofrece una oportunidad para hacer conciencia de la enfermedad renal y resaltar las disparidades en su carga y el estado actual de la capacidad global para su prevención y manejo. En esta editorial, resaltamos estas disparidades y hacemos énfasis en el rol de las políticas públicas y las estructuras organizacionales en su atención. También destacamos las oportunidades de mejorar nuestro entendimiento de las disparidades en la enfermedad renal, la major formas de que éstas puedan ser reducidas, y como canalizar esfuerzos enfocados a alcanzar una salud renal con equidad a lo largo del planeta.

a. Division of Nephrology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA
b. Welch Center for Prevention, Epidemiology and Clinical Research, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA
c. Johns Hopkins Center for Health Equity, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA
d. Division of Nephrology & Transplant Immunology, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada
e. Nephrology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Giza, Egypt
Autor para correspondencia:
Deidra C. Crews, Johns Hopkins University School of Medicine, 301 Mason F. Lord Drive, Suite 2500, Baltimore, Maryland 21224, USA.
E-mail: dcrews1@jhmi.edu

f. Los Miembros del Comité de Dirección del Día Mundial del Riñón son Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Sharon Andreoli, Deidra Crews, Kamyar Kalantar-Zadeh, Charles Kernahan, Latha Kumaraswami, Gamal Saadi, y Luisa Strani.

Palabras clave: lesión renal aguda; enfermedad renal crónica terminal; salud global; equidad en salud; determinantes sociales de la salud

Carga de la enfermedad renal

La disponibilidad de datos que reflejen la carga completa de la enfermedad renal varían sustancialmente debido a prácticas limitadas o inconsistentes en recolección de datos y vigilancia en todo el mundo (Tabla 1).[4] Mientras que diversos países tienen sistemas nacionales de recolección de datos, particularmente para enfermedad renal crónica terminal (ERCT) (p.e. el *United States Renal Data System*, el Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal y el *Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry*), los datos de alta calidad relacionados con ERC no en diálisis son limitados, y usualmente la calidad de los datos de ERCT varía mucho en diversos escenarios. Esta situación es de particular preocupación en países con bajos ingresos. Por ejemplo, un meta-análisis de 90 estudios en carga de ERC llevado a cabo en África mostró muy pocos estudios (únicamente el 3%) con datos robustos.[5] La provisión de recursos y fuerza de trabajo adecuados para establecer y mantener sistemas de vigilancia (p.e. programas de tamizaje y registros) es esencial y require una inversion sustancial.[6] El incorporar parámetros de vigilancia de la enfermedad renal en programas de prevención de enfermedades crónicas existentes podría incrementar los esfuerzos globales orientados a obtener información de alta calidad en la carga de la enfermedad renal y atender sus consecuencias.

Adicional a la necesidad de sistemas de vigilancia funcionales, la importancia global de la enfermedad renal (incluyendo LRA y ERC) aún tiene que ser reconocida ampliamente, siendo ésta una enfermedad descuidada en la agenda global de políticas de salud. Por ejemplo, el Plan de Acción Global para la Prevención y Control de Enfermedades No-Comunicables (ENCs) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2013) se enfoca en enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes, pero no en la enfermedad renal, a pesar de los esfuerzos hechos por diversos organismos importantes como la Sociedad Internacional de Nefrología y la Federación Internacional de Fundaciones Renales a través de actividades como el Día Mundial del Riñón. Esta situación es preocupante debido a que según estimaciones del Estudio Global de la Carga de la Enfermedad, en 2015 1.2 millones de personas murieron a causa de la ERC,[7] y más de 2 millones de personas murieron en 2010 debido a que no tuvieron acceso a diálisis. Se estima que otros 1.7 millones de personas mueren anualmente por LRA.[8,9] Es posible, por lo tanto, que la enfermedad renal pueda contribuir a más muertes que las 4 principales ENCs objetivo del actual Plan de Acción para ENC.

Tabla 1. Brechas de la enfermedad renal crónica por grupos de países del Banco Mundial

Atención ERC	Países de Ingresos Bajos (%)	Países de Ingresos Medio-Bajos (%)	Países de Ingresos Medio-Altos (%)	Países de Ingresos Altos (%)
Reconocimiento gubernamental a la ERC como una prioridad de salud	59	50	17	29
El gobierno provee financiamiento a todos los aspectos del cuidado de la ERC	13	21	40	53
Disponibilidad de guías de manejo y referencia de la (internacional, nacional o regional)	46	73	83	97
Existencia actual de programas de detección de la ERC	6	24	24	32
Disponibilidad de registros de diálisis	24	48	72	89
Disponibilidad de centros académicos para el manejo de ensayos clínicos renales	12	34	62	63

ERC, enfermedad renal crónica.
Datos de Bello *et al.*[4]

Factores de riesgo para enfermedad renal

Los datos obtenidos en décadas recientes han ligado factores genéticos, ambientales, sociodemográficos y clínicos a la enfermedad renal. Se sabe que la carga poblacional de enfermedad renal correlaciona con factores definidos socialmente en la mayoría de sociedades alrededor del mundo. Este fenómeno está mejor documentado en países de alto ingreso, donde los grupos con minoría racial o étnica y las personas de bajo nivel socioeconómico llevan una alta carga de la enfermedad. Datos extensos han demostrado que las minorías raciales y étnicas (p.e. Afroamericanos en los Estados Unidos, los grupos Aborígenes en Canada y Australia, los Indo-Asiáticos en el Reino Unido, y otros) son afectados desproporcionadamente por enfermedad renal avanzada y progresiva.[10-12] La asociación del estado socioeconómico y el riesgo de ERC progresiva y eventualmente falla renal también ha sido extensamente descrita, siendo las personas de bajo estatus socioeconómico quienes llevan la mayor carga.[13,14]

Trabajos recientes ha asociado a variantes de riesgo de apolipoproteína L115,16 con incremento de la carga de enfermedad renal entre personas con ancestros Africanos. En América Central y el Sureste de México, la nefropatía Mesoamericana (también referida como ERC de etiología desconocida) ha emergido como una causa importante de enfermedad renal. Si bien se han estudiado exposiciones múltiples por su papel potencial en la ERC de etiología desconocida, la deshidratación recurrente y el estrés por calor son denominadores comunes en la mayoría de los casos.[17] También se han identificado otros factores de riesgo para la enfermedad renal y la progresión de la ERC que pueden afectar de manera desproporcionada a los grupos socialmente desfavorecidos, que incluyen tasas dispares y un control deficiente de los factores de riesgo clínico como la diabetes y la hipertensión, así como los comportamientos de estilo de vida.

La diabetes es la principal causa de enfermedad renal avanzada en todo el mundo.[18] En 2016, 1 de cada 11 adultos en todo el mundo padecía diabetes y más del 80% vivía en países de ingresos bajos y medios[19] donde los recursos para una atención óptima son limitados. También se estima que la hipertensión afecta a 1000 millones de personas en todo el mundo[20] y es la segunda causa atribuible de ERC.[18] El control de la hipertensión es importante para disminuir la progresión de la ERC y disminuir el riesgo de mortalidad entre las personas con o sin ERC. La hipertensión está presente en más del 90% de las personas con enfermedad renal avanzada,[18] sin embargo, las minorías raciales/étnicas y las personas de bajos ingresos con ERC que viven en países de ingresos altos tienen un control de la presión arterial más deficiente que quienes tienen mayores ventajas sociales.[21]

Los hábitos de estilo de vida, incluidos los patrones dietéticos, están fuertemente

influenciados por el estatus socioeconómico. En los últimos años, varios patrones dietéticos saludables se han asociado con resultados de ERC favorables.[22] Las personas de bajos ingresos a menudo enfrentan barreras para una alimentación saludable que puede aumentar su riesgo de enfermedad renal.[23–25] Las personas de bajo nivel socioeconómico a menudo experimentan "inseguridad alimentaria" (p.e. acceso limitado a alimentos nutritivos accesibles), que es un factor de riesgo para la ERC[26] y la progresión a insuficiencia renal.[27] En los países de bajos ingresos, la inseguridad alimentaria puede llevar a la desnutrición e inanición, lo que tiene implicaciones para el individuo y, en el caso de las mujeres en edad fértil, pueden llevar a sus hijos a tener bajo peso al nacer y secuelas relacionadas, incluida la ERC.[28] Las tasas de desnutrición alcanzan el 35% o más en países como Haití, Namibia y Zambia.[29] Sin embargo, en los países de ingresos altos, la inseguridad alimentaria se ha asociado con la sobrealimentación y las personas con inseguridad en alimentos tienen un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad.[30,31] Además, la inseguridad alimentaria se ha asociado con varias enfermedades relacionadas con la dieta, incluyendo diabetes e hipertensión.

Lesión Renal Aguda

La LRA es una condición pobremente detectada que se estima ocurre entre el 8% y el 16% de los ingresos hospitalarios[32] y ahora está bien establecida como un factor de riesgo para la ERC.[33] Las disparidades en el riesgo de padecer LRA también son comunes, siguiendo un patrón similar al observado en personas con ERC.[34] La LRA relacionada con nefrotoxinas, medicamentos alternativos (tradicionales), agentes infecciosos y hospitalizaciones y procedimientos relacionados son más pronunciados en los países de bajos y medianos ingresos y contribuyen a un mayor riesgo de mortalidad y ERC en esos entornos.35 Es importante destacar que la mayoría de los casos anuales de LRA en todo el mundo (85% de más de 13 millones de casos) se presentan en países de ingresos bajos y medios-bajos, lo que lleva a 1,4 millones de muertes.[36]

Políticas de salud y financiamiento del cuidado de la enfermedad renal

Debido a la naturaleza compleja y costosa de la atención de la enfermedad renal, su provisión está estrechamente relacionada con las políticas públicas y la situación financiera de cada país. Por ejemplo, el producto interno bruto se correlaciona con una menor proporción de diálisis-a-trasplante, lo que sugiere mayores tasas de trasplante de riñón en las naciones financieramente más solventes. En varios países de altos ingresos, la atención médica universal es proporcionada por el gobierno e incluye la ERC y la ERCT. En otros países, como los Estados Unidos, la atención de ERCT se financía con fondos públicos para los ciudadanos; sin embargo, el tratamiento óptimo de la ERC y sus factores de riesgo pueden no ser accesibles para las personas que carecen de seguro de salud, y la atención regular a los inmigrantes indocumentados con enfermedad renal no está cubierta.[37] En los países de ingresos bajos y medios-bajos, ni la atención de la ERC o de la ERCT pueden ser financiadas con fondos públicos, y los esfuerzos de prevención de la ERC a menudo son limitados. En varios de estos países, han surgido colaboraciones entre los sectores público y privado para proporcionar fondos para la TRR. Por ejemplo, en Karachi, Pakistán, existe un programa de diálisis y trasplante de riñón a través de fondos conjuntos de la comunidad y el gobierno desde hace más de 25 años.[38]

En muchos entornos, las personas con ERC avanzada que no cuentan con fondos del sector público o privado, o que cuentan con una financiación limitada para estos servicios, asumen una carga financiera sustancial. Una revisión sistemática de 260 estudios que incluyeron pacientes de 30 países identificó desafíos significativos, incluida la atención fragmentada de duración indeterminada, dependencia de la atención de emergencia y el temor a eventos catastróficos de la vida debido a la capacidad financiera reducida para resistirlos.[39] Autores de otro estudio realizado en México encontraron que los pacientes y las familias estaban agobiados por tener que navegar por múltiples estructuras de atención social y de salud, negociar tratamientos y costos, financiar su atención médica y manejar la información de salud.[40] Los desafíos pueden ser aún mayores para las familias de niños con ERCT, porque muchas regiones carecen de centros de atención pediátrica calificados.

Organización y estructuras para la atención de la enfermedad renal

La falta de reconocimiento y, por lo tanto, la ausencia de un plan de acción global para la enfermedad renal explica en parte la variación sustancial en las estructuras y la capacidad de atención renal en todo el mundo. Esta situación ha dado lugar a variaciones en las prioridades gubernamentales, los presupuestos de atención médica, las estructuras de atención y la disponibilidad de recursos humanos.[41] Se necesitan esfuerzos de promoción efectivos y sostenibles a nivel mundial, regional y nacional para que la enfermedad renal sea reconocida y se incluya en la agenda política global.

En 2017, la Sociedad Internacional de Nefrología recopiló datos sobre la capacidad a nivel de país para la prestación de atención renal mediante una encuesta, el *Global Kidney Health Atlas*,[4] que se alineó con los componentes básicos de la OMS de un sistema de salud. El *Global Kidney Health Atlas* destaca el conocimiento limitado de la enfermedad renal y sus consecuencias y las inequidades persistentes en los recursos necesarios para enfrentar la carga de la enfermedad renal en todo el mundo. Por ejemplo, la ERC fue reconocida como una prioridad de atención médica por el gobierno en solo el 36% de los países que participaron en esta encuesta. La prioridad estaba inversamente relacionada con el nivel de ingresos: la ERC era una prioridad de atención médica en más de la mitad de los países de ingresos bajos y medios-bajos, pero en menos del 30% de los países de ingresos medios-altos y altos.

Con respecto a la capacidad y los recursos para el cuidado renal, muchos países aún carecen de acceso a métodos

de diagnóstico básico, una fuerza de trabajo de nefrología capacitada, acceso universal a la atención primaria de salud y tecnologías de TRR. Los países de ingreso bajo y de ingreso medio-bajo, especialmente en África, tenían servicios limitados para el diagnóstico, manejo y monitoreo de la ERC en el nivel de atención primaria, con solo el 12% que tenía la determinación de creatinina sérica, incluida la tasa estimada de filtración glomerular. El 29% de los países de bajos ingresos tuvo acceso a un análisis de orina cualitativo mediante el uso de tiras reactivas de orina; sin embargo, ningún país de bajos ingresos tuvo acceso a la medición de la relación de albúmina/creatinina en orina o de la tasa de proteína/creatinina en orina en el nivel de atención primaria. En todos los países del mundo, la disponibilidad de servicios en el nivel de atención secundaria/terciaria fue considerablemente mayor que en el nivel de atención primaria (Figura 1a y b) .[4,42]

Terapias de reemplazo renal

La distribución de las tecnologías TRR varió ampliamente. En la superficie, todos los países informaron tener servicios de hemodiálisis de largo plazo, y más del 90% de los países informaron que tenían servicios de hemodiálisis de corto plazo. Sin embargo, el acceso y la distribución de TRR entre países y regiones fue altamente inequitativo, lo que a menudo requería gastos de bolsillo prohibitivos, particularmente en regiones de bajos ingresos. Por ejemplo, más del 90% de los países de ingresos medios-altos y altos reportaron tener servicios de diálisis peritoneal crónica, mientras que estos servicios estaban disponibles en el 64% y el 35% de los países de ingresos bajos y medio-bajos, respectivamente. En comparación, la diálisis peritoneal aguda tuvo la menor disponibilidad en todos los países. Más del 90% de los países de ingresos medio-altos y altos reportaron tener servicios de trasplante de riñón, y más del 85% de estos países informaron que tanto los donantes vivos como los donantes fallecidos son la fuente de los órganos. Como se esperaba, los países de bajos ingresos tenían la disponibilidad más baja de servicios de trasplante de riñón, con solo el 12% de los cuales informaron disponibilidad, y los donantes vivos como la única fuente.

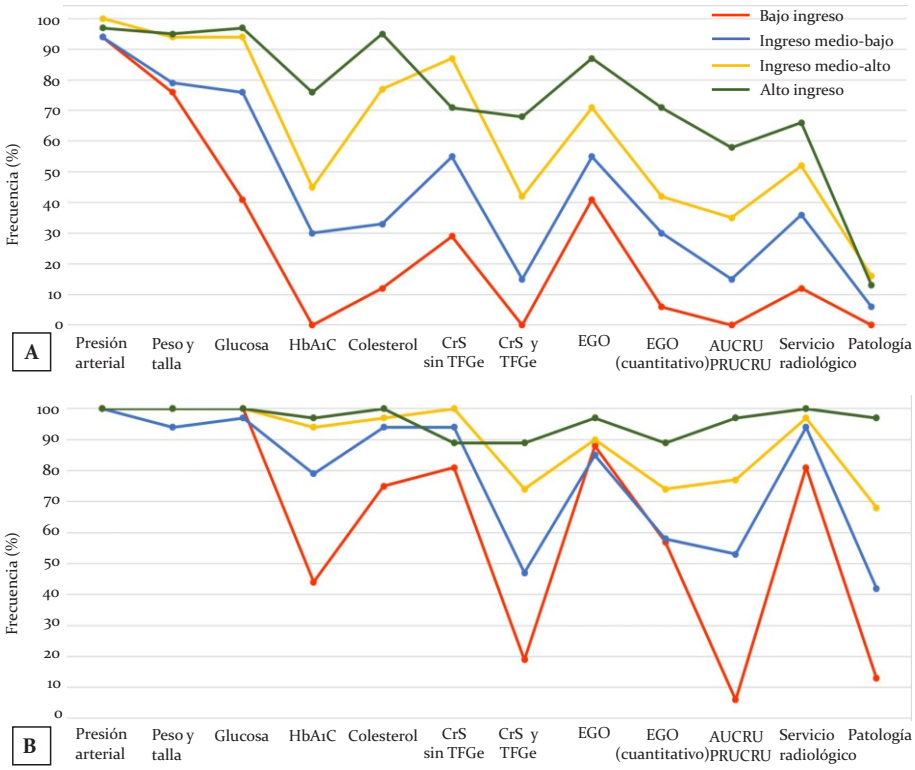


Figura 1. A: Health Care Services for Identification and Management of Chronic Kidney Disease by Country Income Level: Primary Care B: Health Care Services for Identification and Management of Chronic Kidney Disease by Country Income Level: Secondary/Specialty Care
Abreviaturas: HbA1C, hemoglobina glucosilada; CrS, creatinina sérica; TFGe, tasa de filtrado glumerular estimada; EGO, examen general de orina; AUCRU, índice albuminuiría/creatinuria; PRUCRU, índice proteinuria/creatinuria.

Fuerza de trabajo para el cuidado renal

También se observó una considerable variación internacional en la distribución de la fuerza de trabajo para la atención renal, en particular en los nefrólogos. La densidad más baja (<5 nefrólogos por millón de habitantes) fue muy común en los países de bajos ingresos, mientras que la densidad más alta (> 15 nefrólogos por millón de habitantes) se informó principalmente en los países de ingresos altos (Figura 2).[4,43,44] La mayoría de los países informaron que los nefrólogos son los principales responsables de la atención de la ERC y la LRA. Los médicos de atención primaria tenían más responsabilidad por la atención de la ERC que por la atención de LRA, ya que el 64% de los países informaron que los médicos de atención primaria son los principales responsables de la atención de la ERC y el 35% informó que son responsables de la atención de la LRA. Los especialistas en cuidados intensivos fueron los principales responsables de LRA en el 75% de los países, probablemente porque LRA generalmente se trata en hospitales. Sin embargo, solo el 45% de los países de bajos ingresos informaron que los especialistas en cuidados intensivos eran los principales responsables de LRA, en comparación con el 90% de los países de ingresos altos; esta discrepancia puede deberse a una escasez general de especialistas en cuidados intensivos en países de bajos ingresos.

El número adecuado de nefrólogos en un país depende de muchos factores, entre los que se incluyen la necesidad, la prioridad y los recursos, y como tal no existe un estándar global con respecto a la densidad de los nefrólogos. En cualquier caso, la baja densidad demostrada en los países de bajos ingresos llama a la preocupación, ya que los nefrólogos son esenciales para proporcionar liderazgo en la atención de la enfermedad renal, y la falta de nefrólogos puede tener consecuencias adversas para las políticas y la práctica. Sin embargo, es bastante alentador que el número de nefrólogos y

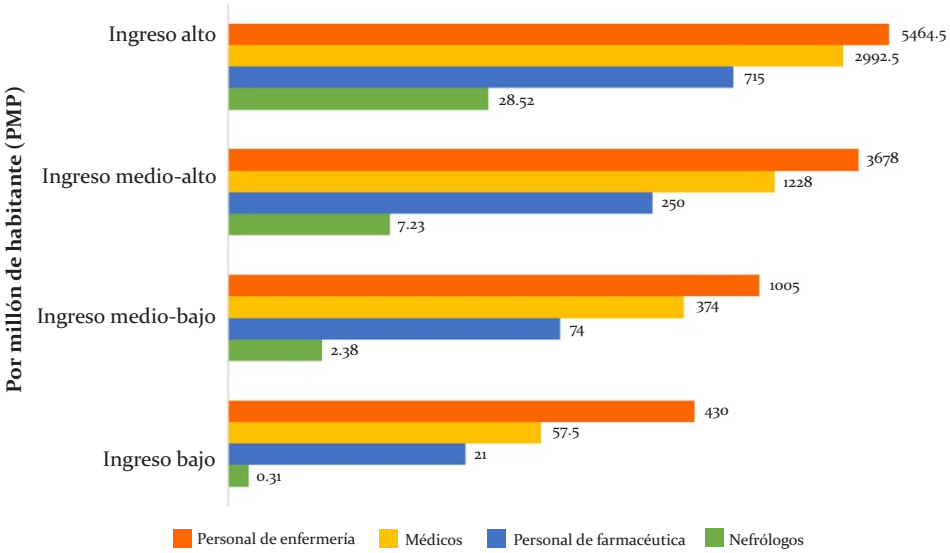


Figura 2. Disponibilidad de nefrólogos (densidad por millión habitante) comparado con médicos, enfermería, y personal farmacéutico por nivel de ingreso del país.

nefropatólogos esté aumentando en los países de ingresos bajos y medio-bajos, en parte gracias a los programas de becas apoyados por organizaciones internacionales de nefrología.[45] Es importante señalar que el papel del nefrólogo puede diferir según la estructura del sistema de atención médica. La estadística de densidad simplemente representa el número de nefrólogos por millón de habitantes y no proporciona ninguna indicación de la adecuación para satisfacer las necesidades de la población o la calidad de la atención, lo que depende del volumen de pacientes con enfermedad renal y otro apoyo de la fuerza de trabajo (por ejemplo, disponibilidad de equipos multidisciplinarios).

Para otros proveedores de atención esenciales para el cuidado renal, existen variaciones internacionales en la distribución (disponibilidad y adecuación). En general, la escasez de proveedores fue más alta para los patólogos renales, los coordinadores de acceso vascular y los nutriólogos (el 86%, el 81% y el 78% de los países reportaron escasez, respectivamente), y la escasez fue más común en los países de bajos ingresos. Pocos países (35%) informaron una escasez de técnicos de laboratorio. Esta información destaca una importante variabilidad interregional e intrarregional en la capacidad actual de atención renal en todo el mundo. En muchos países y regiones se identificaron importantes brechas en el conocimiento, los servicios, la fuerza laboral y la capacidad para brindar una atención óptima.[4] Los hallazgos tienen implicaciones para el desarrollo de políticas con respecto al establecimiento de programas sólidos de atención renal, en particular para los países de ingresos bajos y medio-bajos.[46] El *Global Kidney Health Atlas*, por lo tanto, ha proporcionado un entendimiento básico de la situación de los países y las regiones con respecto a varios dominios del sistema de salud, lo que permite el monitoreo del progreso a través de la implementación de diversas estrategias dirigidas a lograr la igualdad y la calidad del cuidado del gran número de pacientes con enfermedad renal en todo el mundo.

¿Cómo podría usarse esta información para mitigar las barreras existentes para el cuidado renal? Primero, la infraestructura básica para los servicios debe fortalecerse en el nivel de atención primaria para la detección y el manejo tempranos de la LRA y la ERC en todos los países.[46] En segundo lugar, aunque la atención renal óptima obviamente debe enfatizar la prevención para reducir las consecuencias adversas de la enfermedad renal a nivel de la población, los países (en particular los países de ingresos bajos y de ingresos medio-bajos) deben recibir apoyo al mismo tiempo para adoptar enfoques más pragmáticos en el suministro de TRR. Por ejemplo, la diálisis peritoneal aguda podría ser una modalidad atractiva para la LRA, porque este tipo de diálisis es tan eficaz como la hemodiálisis, requiere mucha menos infraestructura y puede realizarse con soluciones y catéteres adaptados a los recursos locales.[47] Tercero, el trasplante de riñón debe ser fomentado a través de una mayor conciencia entre el público y los líderes políticos en todos los países, ya que esta es la modalidad clínicamente óptima de la TRR y también es costo-efectiva, siempre que los costos de la cirugía y los medicamentos a largo plazo, así como el seguimiento sean sostenibles a través de financiamiento público (y/o privado). Actualmente, la mayoría de los trasplantes de riñón se realizan en países de ingresos altos, en parte debido a la falta de recursos y conocimientos en los países de ingresos bajos y medio-bajos, así como a las prácticas culturales y la ausencia de marcos legales que rigen la donación de órganos.[48]

Conclusión

Las personas socialmente desfavorecidas experimentan una carga desproporcionada de enfermedad renal en todo el mundo. La provisión y el suministro de atención renal varían ampliamente en todo el mundo. Lograr la cobertura universal de salud en todo el mundo para 2030 es uno de los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la OMS. Aunque la cobertura de salud universal puede no incluir todos los elementos del cuidado renal en todos los países (debido a que esto generalmente es una función de factores políticos, económicos y culturales), comprender lo que es factible e importante para un país o región con un enfoque en reducir la carga y las consecuencias de la enfermedad renal serían un paso importante para lograr la equidad en la salud renal.

Declaración de conflicto de intereses

Todos los autores declararon no tener conflicto de interés

Agradecimientos

Los autores agradecen al equipo de Global Kidney Health Atlas, M. Lunney, y M.A. Osman.

Referencias bibliográficas

1. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1603–1658.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, *et al*. Global prevalence of chronic kidney disease–a systematic review and metaanalysis. *PLoS One.* 2016;11:e0158765.
3. Crews DC, Liu Y, Boulware LE. Disparities in the burden, outcomes, and care of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:298–305.
4. Bello AK, Levin A, Tonelli M, *et al*. Global Kidney Health Atlas: a report by the International Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe. https://www.theisn.org/images/ISN_advocacy/GKHAtlas_ Linked_Compressed1.pdf. Published 2017. Accessed August 22, 2018.
5. Stanifer JW, Jing B, Tolan S, *et al.* The epidemiology of chronic kidney disease in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2:e174–e181.
6. Davids MR, Eastwood JB, Selwood NH, *et al*. A renal registry for Africa: first steps. *Clin Kidney J.* 2016;9:162–167.
7. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459–1544.
8. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, *et al*. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385:1975–1982.
9. Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, *et al*. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet.* 2015;385:2616–2643.
10. Samuel SM, Palacios-Derflingher L, Tonelli M, *et al.* Association between First Nations ethnicity and progression to kidney failure by presence and severity of albuminuria. *CMAJ*. 2014;186:E86–E94.
11. Nicholas SB, Kalantar-Zadeh K, Norris KC. Racial disparities in kidney disease outcomes. *Semin Nephrol*. 2013;33:409–415.
12. Van den Beukel TO, de Goeij MC, Dekker FW, *et al*. Differences in progression to ESRD between black and white patients receiving predialysis care in a universal health care system. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1540–1547.
13. Crews DC, Gutierrez OM, Fedewa SA, *et al*. Low income, community poverty and risk of end stage renal disease. *BMC Nephrol.* 2014;15:192.
14. Garrity BH, Kramer H, Vellanki K, *et al.* Time trends in the association of ESRD incidence with area-level poverty in the US population. *Hemodial Int.* 2016;20:78–83.
15. Parsa A, Kao WH, Xie D, *et al.* APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2013;369:2183–2196.
16. Peralta CA, Bibbins-Domingo K, Vittinghoff E, *et al.* APOL1 genotype and race differences in incident albuminuria and renal function decline. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:887–893.
17. Correa-Rotter R. Mesoamerican nephropathy or chronic kidney disease of unknown origin. In: García- García G, Agodoa LY, Norris KC, eds. Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations. *Cambridge, MA: Academic Press*; 2017:221–228.
18. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, *et al*. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.
19. Chan JC, Gregg EW, Sargent J, Horton R. Reducing global diabetes burden by implementing solutions and identifying gaps: a Lancet Commission. *Lancet.* 2016;387:1494–1495.
20. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, *et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217–223.
21. Plantinga LC, Miller ER 3rd, Stevens LA, *et al*. Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999-2006. *Hypertension*. 2009;54:47–56.
22. Banerjee T, Liu Y, Crews DC. Dietary patterns and CKD progression. *Blood Purif.* 2016;41:117–122.
23. Johnson AE, Boulware LE, Anderson CA, *et al*. Perceived barriers and facilitators of using dietary modification for CKD prevention among African Americans of low socioeconomic status: a qualitative study. *BMC Nephrol.* 2014;15:194.
24. Crews DC, Kuczmarski MF, Miller ER 3rd, *et al.* Dietary habits, poverty, and chronic kidney disease in an urban population. *J Ren Nutr*. 2015;25:103–110.
25. Suarez JJ, Isakova T, Anderson CA, *et al.* Food access, chronic kidney disease, and hypertension in the U.S. *Am J Prev Med.* 2015;49:912–920.
26. Crews DC, Kuczmarski MF, Grubbs V, *et al.* Effect of food insecurity on chronic kidney disease in lower-income Americans. *Am J Nephrol*. 2014;39:27–35.
27. Banerjee T, Crews DC, Wesson DE, *et al*. Food insecurity, CKD, and subsequent ESRD in US adults. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:38–47.
28. Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH, *et al*. Women and kidney disease: reflections on World Kidney Day 2018. *Kidney Int.* 2018;93:278–283.
29. Food and Agriculture Organization of the United Nations. The FAO hunger map 2015. http://www.fao.org/3/a-i4674e.pdf. Published 2015. Accessed August 22, 2018.
30. Shariff ZM, Khor GL. Obesity and household food insecurity: evidence from a sample of rural households in Malaysia. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59:1049–1058.
31. Popkin BM. Contemporary nutritional transition: determinants of diet and its impact on body composition. *Proc Nutr Soc.* 2011;70:82–91.
32. Sawhney S, Marks A, Fluck N, *et al*. Intermediate and long-term outcomes of survivors of acute kidney injury episodes: a large population-based cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2017;69:18–28.
33. Heung M, Steffick DE, Zivin K, *et al*. Acute kidney injury recovery pattern and subsequent risk of CKD: an analysis of Veterans Health Administration data. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:742–752.
34. Grams ME, Matsushita K, Sang Y, *et al*. Explaining the racial difference in AKI incidence. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1834–1841.
35. Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, *et al.* Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2017;7:71–87.
36. Lewington AJ, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int*. 2013;84:457–467.
37. Cervantes L, Tuot D, Raghavan R, *et al*. Association of emergency-only vs standard hemodialysis with mortality and health care use among undocumented immigrants with end-stage renal disease. *JAMA Intern Med*. 2018;178:188–195.
38. Rizvi SA, Naqvi SA, Zafar MN, Akhtar SF. A kidney transplantation model in a low-resource country: an experience from Pakistan. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:236–240.
39. Roberti J, Cummings A, Myall M, *et al*. Work of being an adult patient with chronic kidney disease: a systematic review of qualitative studies. *BMJ Open*. 2018;8:e023507.
40. Kierans C, Padilla-Altamira C, Garcia-Garcia G, *et al.* When health systems are barriers to health care: challenges faced by uninsured Mexican kidney patients. *PLoS One*. 2013;8:e54380.
41. Murray CJ, Frenk J. A framework for assessing the performance of health systems. *Bull World Health Organ*. 2000;78:717–731.
42. Htay H, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, *et al.* Global access of patients with kidney disease to health technologies and medications: findings from the Global Kidney Health Atlas project. *Kidney Int Suppl*. 2018;8:64–73.
43. Osman MA, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, *et al*. Global nephrology workforce: gaps and opportunities toward a sustainable kidney care system. *Kidney Int Suppl.* 2018;8:52–63.
44. World Health Organization. Global Health Observatory indicator views. http://apps.who.int/gho/data/node. imr#ndx-P. Accessed August 22, 2018.
45. Harris DC, Dupuis S, Couser WG, Feehally J. Training nephrologists from developing countries: does it have a positive impact? *Kidney Int Suppl.* 2012;2:275–278.
46. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011;80:1258–1270.
47. Chionh CY, Soni SS, Finkelstein FO, *et al.* Use of peritoneal dialysis in AKI: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1649–1660.
48. Muralidharan A, White S. The need for kidney transplantation in low- and middle-income countries in 2012: an epidemiological perspective. *Transplantation.* 2015;99:476–478.

Revista Médica MD

2019 10(3):209-213pp
Publicado en línea 01 de abril, 2019;
www.revistamedicamd.com

Hallazgos histológicos de la cóclea de cobayos expuestos al ruido y tratados con vasodilatador y vitaminas

Navarro-Meza María C, Orozco-Chávez Eduardo, Díaz-Rodríguez Sergio I, González-González José A, Borjas del Toro María de L, Carmona-Navarro David E.

Autor para correspondencia

María Cristina Navarro Meza, Departamento de Audiología, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías ISSSTE. Dirección: Av. Soledad Orozco #203 Zapopan, Jalisco.
Contacto al correo electrónico jefaturainvestigación@hotmail.com

Palabras clave: ginkgo biloba, hipoacusia, ruido, vasodilatador, vitaminas.
Keywords: ginkgo biloba, hearing loss, noise, vasodilator, vitamins.

REVISTA MÉDICA MD, Año 10, número 3, febrero - abril 2019, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número: Comité Editorial de la Revista Médica MD, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 30 de abril de 2019.

Hallazgos histológicos de la cóclea de cobayos expuestos al ruido y tratados con vasodilatador y vitaminas

Navarro-Meza María C[a], Orozco-Chávez Eduardo[b], Díaz-Rodríguez Sergio I[c], González-González José A[d], Borjas del Toro María de L[e], Carmona-Navarro David E[f]

Resumen

Introducción

La pérdida auditiva inducida por ruido afecta a 20 millones de trabajadores. No existe un fármaco de elección para disminuir el daño coclear inducido por este agente físico.

Material y Métodos

Estudio experimental comparativo, donde se incluyeron nueve cobayos que se agruparon en tres grupos; al primero se administró vasodilatador (ginkgo biloba), al segundo vitaminas (A, C, E y magnesio), y al tercero solución fisiológica. Todos se expusieron a 80 decibeles por ocho horas diarias por siete días; posteriormente se sacrificaron extrayendo la cóclea, realizándose la comparación histológica de los grupos de acuerdo a la clasificación de Covell y Davis.

Resultados

Al comparar el vasodilatador contra placebo, encontramos un valor de $p<0.002$ a favor del primero; pero al comparar el vasodilatador contra vitaminas, no encontramos significancia estadística.

Discusión

Se propone la realización de más estudios para verificar si el vasodilatador, puede dar la misma protección al oído humano y así establecerse como medicamento profiláctico en trabajadores expuestos a ruido.

Palabras clave: *ginkgo biloba, hipoacusia, ruido, vasodilatador, vitaminas*

a. Servicio de Audiología, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías del ISSSTE.
b. Servicio de Nutriología Clínica, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías del ISSSTE.
c. Servicio de Otorrinolaringología de Centro Médico Mérida Yucatán.
d. Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías del ISSSTE.
e. Servicio Social en el Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías del ISSSTE.
f. Endocrinología del Hospital Fray Antonio Alcalde, Universidad de Guadalajara.

Autor para correspondencia
María Cristina Navarro Meza, Departamento de Audiología, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías ISSSTE. Dirección Av. Soledad Orozco #203 Zapopan, Jalisco.
Contacto al correo electrónico jefaturainvestigacion@hotmail.com

Histological findings of the coways cochlea exposed to the noise and treated with vasodilator and vitamins

Abstract

Introduction.

Noise-induced hearing loss affects 20 million workers. There is no drug of choice to reduce the cochlear damage induced by this physical agent.

Material and Methods.

Comparative experimental study, which included nine guinea pigs that were grouped into three groups: the first, received a vasodilator (ginkgo biloba); the second received vitamin A, C, E and magnesium; meanwhile the third group, received saline.

All guinea pigs were exposed to 80 decibels for eight hours a day for seven days; Afterwards, the cochlea were analized and a comparison of the groups according to the Covell and Davis classification was made.

Results.

When comparing the vasodilator against placebo, we found a value of p <0.002 in favor of the first; but when comparing the vasodilator against vitamins, we did not find statistical significance.

Discussion.

We propose to carry out more studies to verify if the administration of vasodilators could protect the human ear and thus be established as a prophylactic medicine in workers exposed to noise.

Key Words: ginkgo biloba, hearing loss, noise, vasodilator, vitamins

Introducción

Se estima que a nivel mundial cerca del 12% de la población se encuentra en riesgo de hipoacusia inducida por ruido (HIR), lo que equivale a seiscientos millones de trabajadores.[1] La Organización Panamericana de la Salud (OPS) , señala que la prevalencia de HIR en América Latina es del 17%.[2]

En los Estados Unidos de América (EE.UU) la pérdida auditiva inducida por exposición a ruido es una de las 10 enfermedades ocupacionales más frecuentes y puede acompañarse en un 5% de acúfeno. Asimismo, tres cuartas partes de la población en ciudades industrializadas padecen algún grado de HIR en los entornos laborales y el costo por el pago de incapacidad y pensiones es de 700 mil dólares al año.[3,4]

En México, de acuerdo a la información encontrada, este padecimiento representó el 41% del total de las enfermedades ocupacionales en el 2006.[4]

El daño auditivo por la exposición a ruido se mide en decibeles (dB) y está relacionado con la exposición; cuanto más alto sea el sonido mayor daño. El riesgo por pérdida de audición en niveles superiores a 80 dB durante ocho horas al día, puede ocasionar trauma acústico; considerada como una alteración permanente y progresiva de las estructuras del órgano de Corti, manifestándose como hipoacusia neurosensorial.[5]

La prevención de la HIR, se fundamenta en la reducción de la fuente acústica y usar equipo de protección auditivo; sin embargo, cuando los niveles de ruido rebasan los 130 (dB), estas medidas no son suficientes.[6,7]

Dentro de las pruebas para detección de HIR, contamos con la audiometría, que es el estándar de oro, siendo una prueba subjetiva que requiere la colaboración del paciente. El otro método, es el registro de las emisiones otoacústicas (EOA), que constituyen una herramienta valiosa que mide la respuesta fisiológica ante estímulos auditivos y no está supeditada a la subjetividad del sujeto en estudio, ya que permite valorar la respuesta coclear de las células ciliadas externas.[6,8]

Respecto a la terapia médica, no hay un medicamento de elección que reduzca la HIR, sin embargo, existe la teoría de que haciendo sinergia de vasodilatadores y multivitamínicos, ambos aumentan sus propiedades de protección auditiva, aunque no podamos contar con un fármaco único, dificultando la dosificación y las combinaciones idóneas.[7,8]

No obstante, en estudios realizados con vasodilatadores como el extracto de ginkgo biloba, se ha observado, que protege las células del órgano de Corti frente al estrés oxidativo celular y esto favorece la mejoría de hipoacusia. Asimismo, los complejos vitamínicos sobre todo la A, C, E y algunos minerales como el magnesio, pueden aumentar el flujo vascular, sobre todo para la isquemia tisular de las células ciliadas del órgano de Corti.[7]

El cobayo resulta un modelo ideal para estudios audiológicos; ya que el hueso temporal y las estructuras auditivas del oído medio e interno son similares al del humano.[8] La sensibilidad del oído del cobayo, tiene un rango de frecuencia entre los 500 hasta 10 000Hz.[9]

La clasificación histopatológica de daño tisular de acuerdo a los cambios por exposición a ruido fue desarrollada por Covell-Davis, marcando nueve niveles.[10]

El número uno y dos son considerados normales. El tres y cuatro son cambios reversibles, con tumefacción moderada, picnosis de las células ciliadas, redistribución ciliar con pequeñas vacuolas de las células de sostén, desplazamiento en la capa de células en la superficie basal de la membrana. En el nivel cinco y seis se observa marcada tumefacción y desintegración, picnosis, cariorrexis de las células ciliadas externas, fracturas y fusión de los estereocilios, grandes vacuolas y separación de las células de sostén y gran alteración de las células ciliadas internas. En el nivel siete existe ausencia de las células ciliadas y de Deiters; las cuales se encuentran separadas de la membrana basilar, así como ausencia de células mesoteliales. En el nivel ocho existe un mayor número de las células ciliadas externas e internas ausentes y ruptura de la membrana de Reissner. En el nivel nueve hay células ciliadas totalmente destruidas y el órgano de Corti colapsado o ausente.

Es prioridad implementar un programa de conservación de la audición, a fin de promover y preservar la salud auditiva. La HIR es de gran relevancia dentro de los problemas de salud ocupacional, repercutiendo en la calidad de vida del individuo, es por esto que la importancia de la detección precoz de esta afección es fundamental.

Material y Métodos

Se trata de un estudio experimental comparativo, donde se incluyen nueve cobayos machos clínicamente sanos y se excluyeron cobayos albinos o que presentaran algún déficit audiológico demostrado en estudios audiológicos.

Se practicaron EOA en ambos oídos de los animales de experimentación siete días previos para detectar el déficit auditivo, introduciendo en el canal externo del oído, una oliva que tiene un micrófono que permite recoger el sonido producido por las células ciliadas externas (Figura 1,A).

Posteriormente los cobayos se colocaron dentro de una caja cerrada, a continuación se dividieron en tres grupos aleatorios; a todos se les dio tratamiento una semana. Todos los grupos fueron medicados por vía oral y administrando la dosis estándar para el compuesto activo y placebo de acuerdo a miligramos por peso corporal. El primer grupo (n=3) recibió ginkgo biloba 3 mg/kg; el segundo grupo (n=3) vitamina A 2.1 mg/kg, vitamina C 71.4 mg/kg, vitamina E 26 mg/kg y magnesio 343 mg/kg. El grupo control (n=3), recibió solución fisiológica 0.3 ml. Para la emisión de ruido se utilizó un dispositivo de alarma contra incendio durante ocho horas y la exposición diaria fue de 80 dB de intensidad durante el período de estudio, que fue de siete días.

Para el procedimiento anestésico, se utilizó tiopental sódico a dosis de 10 mg/kg. Luego, se realizó una incisión del tórax y abdomen para visualizar que el corazón latía con normalidad; se preparó una solución fijadora con formaldehído la cual se infundió directamente al ventrículo izquierdo, provocando la muerte de los animales durante su administración. Esta técnica mantiene la estructura celular de los tejidos tratados, evitando los cambios obligados post mortem. Se procedió a la resección de hueso temporal y extirpación de la totalidad de las cócleas, que al final fueron 18, se dispuso del material biológico para ser fijado con técnica convencional y enviado al laboratorio de histopatología para su análisis (Figura 1, B). Se solicitó que la lectura de las muestras se hiciera aplicando la clasificación de Covell y Davis. En el estudio histológico se usó las tinciones de hematoxilina y eosina así como tinción tricrómica de Masson.

Figura 1. A. Cobayo sometido a prueba de estimulación de emisiones otoacústicas. B. Resección de hueso temporal para extracción de cócleas.

El presente trabajo llena todos los requisitos de las normas internacionales y bioéticas para la experimentación en animales, y fue aceptado por el Comité de Ética e Investigación del centro sede.

Resultados

De acuerdo a la clasificación de Covell y Davis, estos fueron los siguientes hallazgos.

En el grupo 1, se pudo apreciar que las cócleas corresponden al nivel 1 y 2. En el grupo 2, que recibió vitamina A, C, E y magnesio, se encontraron alteraciones correspondientes al nivel 3 y 4. En el grupo tratado con placebo, se demostraron alteraciones correspondientes al nivel 7 y 8 (Figura 2).

Para evaluar la eficacia de ginkgo biloba en la protección de la cóclea durante la exposición al ruido, utilizamos la estadística de chi cuadrada para muestras independientes; y al comparar ginkgo biloba (grupo 1) contra placebo (grupo 3), encontramos una $p<0.002$ que tiene diferencia estadística significativa a favor del ginkgo biloba. Al comparar el ginkgo biloba (grupo 1) contra vitamina A, C, E y magnesio (grupo 2), encontramos una $p<0.6$ sin diferencia estadística significativa.

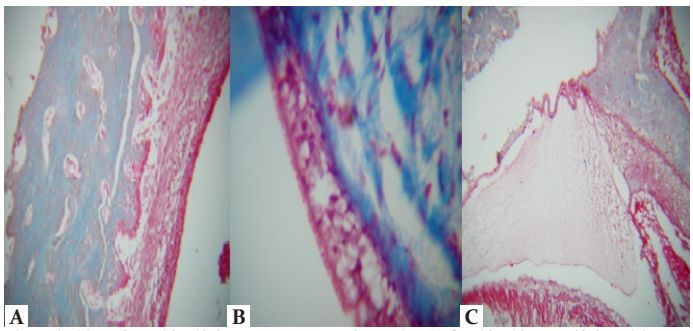


Figura 2. Alteraciones histológicas en grupos experimentales. A. Cambios histopatológicos del grupo tratado con ginkgo biloba (nivel 1 y 2); B. Grupo tratado con vitaminas A, C, E y magnesio (nivel 3 y 4) y C. Grupo tratado con placebo (nivel 7 y 8).

Discusión

La exposición al ruido mayor a 80 dB, provoca alteraciones a nivel coclear, las cuales en principio pueden ser reversibles, sin embargo puede provocarse daño permanente con una exposición continua debido al daño metabólico producido por vasoconstricción y formación de radicales libres. Algunos estudios han demostrado que las vitaminas A, C y E, combinadas con magnesio son útiles como protectores a nivel coclear en la HIR.[5] En nuestros resultados, consideramos que el ginkgo biloba, debido a sus propiedades antioxidantes y vasodilatadoras, ofrece una protección adecuada para las estructura y función de las cócleas de los cobayos tratados con este fármaco. En este estudio experimental, encontramos una protección adecuada y disminución del daño a nivel coclear en los cobayos protegidos con vitaminas A, C, E y magnesio, comparado con placebo. Señalamos que no se observan efectos secundarios por ninguno de los medicamentos administrados a la dosis terapéutica. Esto corrobora los resultados que se encuentran en la literatura médica mundial. Es necesario que se realicen más estudios sobre el tema de HIR en animales y humanos.

Conclusiones

El ginkgo biloba puede ser útil como medicación en la prevención de la HIR, de acuerdo con las alteraciones histológicas de las cócleas de los cobayos estudiados. Se necesita mayor evidencia que apoye nuestros hallazgos, con más trabajos de investigación sobre el tema y la eventual aplicación de este compuesto activo en la terapéutica del humano.

Referencias bibliográficas

1. Hernández, H, Gutiérrez, M. Hipoacusia inducida por ruido: estado actual. Revista Cubana de Médicina Militar. Oct-dic.2006; 35(4): 111-119.
2. Clark W., Bohne B., Effects of noise on Hearing. Central Institute for the Deaf, St Louis, Mo. JAMA (Journal of the American Medical Association). 1999; vol. 281, p.1658-1659.
3. Segal, S, Harell, M, Shahar, A, Englender, M. Acute acoustic trauma: dynamics of hearing loss following cessation of exposure. Am J Otol. Jul-1988;4(9): 293-298.
4. Méndez, R, Gutiérrez, S. Detección de la pérdida auditiva inducida por ruido en trabajadores del Centro Nacional de Rehabilitación du- rante su construcción. AN ORL MEX. 2004; 49(1): 14-20.
5. Kakizaki, K, Sabbath, H. Temporal bone histopathology case of the month Acoustic trauma. Otology and Neurotology. 2003; 24(2): 965-7.
6. Dobie, R. Noise Induced Hearing Loss. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. 2001; 2(2): 1884-91.
7. Silvia Ferrè, Jacob S. Grange, Beverley Adams-Huet MS, Orson W. Moe, Naim M. Maalouf Effect of urine pH and magnesium on calcium oxalate saturation. Magnes Res. 2006 Dec; 19(4):244-54.
8. Smiths. Una guía de Emisiones otoacústicas para Otorrinolaringólogos y Audiólogos. MAICO Diagnostics 2005
9. Mills, J.B, Weber, P. Anatomy and physiology of hearing. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. 2001;2(3): 1621-40.
10. Sonido, ruido, generalidades. Lugar de publicación: Fundación Arauz. Accesado desde: http://www.farauzorl.org.ar/traumaacustico/3.pdf
11. Le Prell C., Hughes L., Miller, J.Free radical scavengers, vitamins A, C, and E, plus magnesium reduces noise trauma. Free Radic Bio Med. May 1, 2007, vol. 49 no. 4, p. 1454-1463.
12. Dereköy F., Köken T., Yilmaz D., Kahraman A., Altuntas A. Effects of ascorbic acid on oxidative system and transient evoked otoacustic emissions in rabbits exposed to noise. The Laryngoscope. Oct, 2004. p.1775-1780
13. Seidman M., Babu S., Tang W., Naem E.,Quirk W. Effects of resveratrol on acoustic trauma. Otolaryngology- Head and Neck Surgery. Nov 2003, vol.129 no.5, p.463-469.
14. Botanical-online, S. Botanical-online.com. Accesado desde: https://www.botanical-online.com/medicinalsginkgo.htm [Accessed 27 August 2018].
15. Martínez S., González-Gallego J., Culebras M., Tuñón J. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. Nutrición Hospitalaria. 2002. Vol. 17 no. 6, p.271-278.
16. ArchTirado E., Collado-Corona M., Verduzco-Mendoza. Producción y uso de modelos animales en el campo de la Audiología.Cir Ciruj. Sep-Oct 2004, vol. 72 no. 5, p.427-433.
17. Arch-Tirado E., Verduzco-Mendoza A., Azuara-Pliego E., Hernández-Orozco F., Collado-Corona M. Utilidad del cobayo como modelo de estudios audiológicos y propuesta de accesos quirúrgicos al oído y cuello. Cir Ciruj. Sep-Oct 2005, vol. 73 no. 5, p.339-344.
18. Boleas-Aguirre M., Pérez N. Efecto acústico inmediato de la fistula coclear en el cobayo. Acta Otorrinolaringológica de España 2005, 56: 233-9

Revista Médica MD

2019 10(3):214-220pp
Publicado en línea 01 de mayo, 2019;
www.revistamedicamd.com

Factores de estrés en los residentes de neonatología en la república mexicana 2017: visión por profesores del curso

Villegas-Silva Raúl, Vizzuett-Martínez Raúl, Lima-Rogel Victoria, Rivera-Rueda María Antonieta, Angulo-Castellanos Eusebio, Estrada-Ruelas Isaac, Barrera-de León Carlos, Gallardo-Sánchez María Fernanda, Jiménez-González Salvador, Martínez-Guerrero Juan Raúl, Aguilar Rodríguez Fernando, Gutiérrez-Padilla José Alfonso.

Autor para correspondencia

J. Alfonso Gutiérrez Padilla, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales UCINEX, Hospital Civil de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México. Hospital No.278, Sector Hidalgo, Guadalajara Jalisco. México. C.P. 44280, Guadalajara, México.
Contacto al correo electrónico: j.alfonsogutierrez@gmail.com

Palabras clave: factores de estrés, neonatología, pediatría
Keywords: neonatology, pediatrics, stress factors

REVISTA MÉDICA MD, Año 10, número 3, febrero - abril 2019, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número: Comité Editorial de la Revista Médica MD, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 30 de abril de 2019.

Factores de estrés en los residentes de neonatología en la república mexicana 2017: visión por profesores del curso

Villegas-Silva R[a], Vizzuett-Martínez R[b], Lima-Rogel V[b], Rivera-Rueda MA[b], Angulo-Castellanos E[a,c], Estrada-Ruelas I[a], Barrera-de León C[b], Gallardo-Sánchez M[c], Jiménez-González S[c], Martínez-Guerrero JR[c], Aguilar-Rodríguez F[c], Gutiérrez-Padilla JA[b,c]

Resumen

Introducción

En la actualidad, se reconoce que todas las profesiones de las ciencias de la salud se ven afectadas por las secuelas negativas del sufrimiento moral, incluido el agotamiento y el abandono de la profesión. Este tipo de conductas puede ser entendida por la interacción de diversos factores como el reconocimiento institucional y universitario de los programas formadores de especialistas, las oportunidades de crecimiento, la remuneración económica, la preparación de los profesores y las instalaciones físicas que se disponen en el hospital sede.

Material y Métodos

Se aplicó una encuesta para conocer el estado actual de los programas de neonatología en la república mexicana desde el punto de vista de los profesores del programa.

Resultados

En nuestro estudio exploramos el entorno de las sedes formadoras, la relación de la institución con los programas de las universidades e indicadores negativos en los residentes, e intentamos una aproximación para una comprensión más amplia de la dinámica del estrés laboral y la aflicción moral de los residentes de neonatología en los últimos 5 años.

Discusión

Se deben redoblar los esfuerzos para que todas las universidades nombren y remuneren de manera más justa a los profesores, mejorar las instalaciones en infraestructura física y tecnológica para el proceso de enseñanza, incrementar estrategias de salud mental y estilos de vida saludable en los residentes, para disminuir la adicción a drogas legales (alcohol y tabaco) e ilegales.

Palabras clave: *factores de estrés, neonatología, pediatría.*

a. Federación Nacional de Neonatología de México
b.Sección neonatología, Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría
c. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Autor para correspondencia
J. Alfonso Gutiérrez Padilla, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales UCINEX, Hospital Civil de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México. Hospital No.278, Sector Hidalgo, Guadalajara Jalisco. México. C.P. 44280, Guadalajara, México. Contacto al correo electrónico: j.alfonsogutierrez@gmail.com

Stress factors in neonatology residents in Mexico in 2017: overview by professors of the program

Abstract

Introduction.

Nowadays, it is recognized that all professions of the health sciences are affected by the negative consequences of moral suffering, including exhaustion and abandonment of the profession. This type of behavior can be understood by the interaction of various factors such as the institutional and university recognition of specialist training programs, growth opportunities, financial remuneration, the preparation of teachers and physical facilities available in the hospital headquarters.

Material and Methods.

A survey was applied to know the current status of neonatology programs in the Mexican Republic from the point of view of the professors of the program.

Results.

In our research, we explored the environment of the training centers, the relationship of the institutions with the universities programs and negative indicators in the residents, and we attempted an approach to a broader understanding of the dynamics of work-related stress and the moral affliction of neonatology residents over the past 5 years.

Discussion.

Efforts must be doubled so that all universities name and remunerate teachers more fairly, improve facilities in physical and technological infrastructure for the teaching process, increase mental health strategies and healthy lifestyles in residents, and to decrease the addiction to legal (alcohol and tobacco) and illegal drugs.

Key Words: neonatology, pediatrics, stress factors.

Introducción

La especialidad de neonatología en la república mexicana se oficializo en el año de 1996 con la unificación de los programas universitarios y la conformación del consejo de certificación en pediatría sección neonatología.[1]

Esta normatividad aplica para instituciones públicas y privadas.

En la actualidad hay 51 instituciones formadoras de especialistas en neonatología las cuales de acuerdo a la normatividad oficial se apegan a un Plan único de especialidades médicas (PUEM) tienen una aval universitario y sus residentes deben de ser becarios por fondos federales, por fondos de CONACYT o por fondos particulares (Figura 1).[2]

La literatura médica ha escrito mucho sobre el agotamiento médico, las malas condiciones de trabajo y sus efectos sobre el bienestar de los médicos.[3]

Publicaciones previas muestran que 23 universidades soportan académicamente a estas sedes.

En los últimos 5 años los cambios sociodemográficos y epidemiológicos del país han requerido que se incremente el número de neonatólogos para elevar la calidad de atención a este grupo poblacional, las diferencias entre los programas académicos, universitarios y operativos de las instituciones, influyen de manera determinante en el proceso de enseñanza aprendizaje, el rendimiento y el desempeño profesional de los egresados.

El estrés laboral se reconoce cada vez más como un problema importante dentro de los entornos de cuidados intensivos. El término de sufrimiento moral que se refiere a la angustia experimentada por un proveedor de atención médica cuando hace un juicio sobre lo que debe hacer pero no puede actuar en consecuencia debido a limitaciones fuera de su control. En la actualidad, se reconoce que todas las profesiones de las ciencias de la salud se ven afectadas por las secuelas negativas del sufrimiento moral, incluido el agotamiento y el abandono de la profesión.[3]

Las unidades de cuidados intensivos pueden ser muy estresantes, ya que existe un gran desafío ético así como práctico, competencia entre la demanda laboral y la vida personal y excesiva carga de trabajo, contribuyen al estrés y a disminuir la satisfacción laboral.[4,5]

En la actualidad no se conoce con certeza el estado de estrés laboral y el sufrimiento moral en los residentes de neonatología de la república mexicana, por lo que nos dimos a la tarea de elaborar el presente trabajo de investigación.

Material y métodos

En la reunión anual de la Federación Nacional de Neonatología de México en el mes de noviembre del 2017, se aplicó una encuesta para conocer el estado actual del estrés y el sufrimiento moral de los residentes de la especialidad de

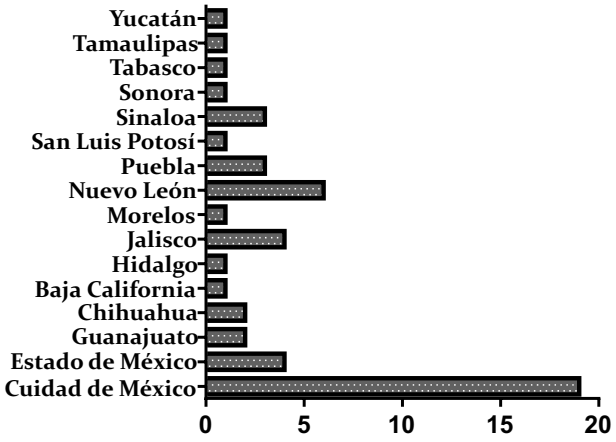


Figura 1. Número de unidades formadoras de neonatólogos por estado

neonatología en la república mexicana desde el punto de vista de los profesores.

Se solicitó de manera voluntaria a los asistentes que tuvieran relación profesional con los residentes de la especialidad contestaran una encuesta.

De 54 asistentes, 45 (83%) respondieron la encuesta dada.

Se procesó manera electrónica en el programa Excel donde se obtuvieron los siguientes resultados.

Resultados

Encuesta a 45 líderes nacionales en neonatología reunidos en la Ciudad de México,

Cuatro de los encuestados declinaron por no tener residentes de la especialidad, esto en los estados de Baja California Norte y Sur, y Chihuahua. En nuestro estudio exploramos tres vertientes del estrés y el conflicto moral desde el punto de vista de los profesores: 1) el entorno de las sedes formadoras, 2) la relación de la institución con los programas de las universidades y 3) indicadores negativos en los residentes. Los resultados se encuentran en la tabla 1.

Discusión

En las sedes en donde los profesores del programa respondieron la encuesta, se observa que el 80% piensa que el programa académico es adecuado a la época actual y a las necesidades del país. El 11% piensa que el programa es inadecuado; nos llama la atención que ninguno de los profesores califico su programa con excelencia, pero en el padrón de los programas de calidad del CONACYT existen 7 registrados en este rubro que son: la Universidad Autónoma de Nuevo León, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Universidad Autónoma de Sinaloa, Universidad de Guadalajara, y dos sedes en la Universidad de Guanajuato.[6]

De igual manera los profesores de los programas reportaron que el 73% de ellos no reciben remuneración económica por las universidades y ejercen su cargo educativo de manera honorifica, también aseveraron que sus profesores cumplen de manera adecuada en el 22% de los casos, de manera regular en 44% y 13% de los programas tienen un mal desempeño institucional entre el hospital y la universidad.

En lo que respecta en las instalaciones de infraestructura física y tecnológica para la enseñanza de la neonatología, reportaron en buenas condiciones el 82% de los casos, en malas condiciones 8% y solo con instalaciones de excelencia en 7%.

En el último apartado que respecta a los residentes se encontró que las becas provienen de fondos federales exclusivamente 77%, CONACYT 11% y privados 11%. Así mismo se informó que los residentes en las instituciones en solo un 20% rotan por el extranjero en un 78% a otras instituciones y en un 11% solo instituciones locales. En el apartado de salud emocional y su relación con su desempeño con los residentes se encontró que en los últimos 5 años hubo deserciones de sus residentes a 15%. En un 26% de estos programas los residentes presentaron algún trastorno de depresión emocional y solo 1 institución reporto un suicidio en este periodo de tiempo. También se encontró que en un 13% de los programas que las mujeres se incapacitaron por maternidad, los profesores apreciaron que el 11% de estos programas los residentes consumen alcohol, consumo de tabaco en un 40% de las instituciones, drogas ilegales se reporta en un 5%.

En lo que respecta a accidentes laborales durante su desempeño profesional en un 64%, de estos el 48% punciones con agujas, caídas 11% y accidentes en la vía pública 4%.

Las políticas institucionales limitan la capacidad de los residentes y la atención médica de calidad a sus pacientes.

En este artículo, intentamos una aproximación para una comprensión más amplia de la dinámica del estrés laboral y la aflicción moral de los residentes de neonatología en los últimos 5 años.

En la relación entre los profesores de la institución y las universidades requiere de un nuevo paradigma de justicia y equidad en el entorno laboral y profesional.

Las instituciones formadoras de residentes requieren dignificar los espacios para enseñanza y favorecer zonas de confort y creatividad en donde se mitigue el estrés laboral. De igual forma es necesario fomentar la rotación de los residentes a instituciones dentro y fuera del país a fin de construir una visión global y nacional de acuerdo a las necesidades y requerimientos de la época actual en la neonatología. El uso de alcohol, tabaco y drogas ilegales es muy similar al patrón de consumo de la población en general sin embargo consideramos que este rubro es mucho mayor a lo reportado por lo que se deberán de realizar investigaciones específicas para conocer la realidad.[7]

De acuerdo con la evidencia los residentes de neonatología que trabajan en las áreas de cuidado critico tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades que se asocian al estrés debido a la carga de trabajo.[4,5]

Conclusión

Este panorama nos muestra que aún hay mucho por hacer para llegar a la excelencia en todo el país, se deben redoblar los esfuerzos para que todas las universidades nombren y remuneren de manera más justa a los profesores, mejorar las instalaciones en infraestructura física y tecnológica para el proceso de enseñanza, incrementar estrategias de salud

Tabla 1. Encuesta realizada a líderes de neonatología a nivel nacional y resultados de la misma

Pregunta	Respuestas	Nùmero	Porcentaje
Que personas respondieron	Profesores del programa	22	48.8%
	Administrativos del hospital	7	15.5%
	Jefes de servicio	9	20%
	Jefes de enseñanza	2	4.4%
	Directores de Hospital	2	4.4%
	Otras funciones	0	0
Consideraron su programa de la especialidad en neonatología como:	Excelente	0	0%
	Adecuado	37	82.2%
	Inadecuado	5	11.11%
	No respondió	3	6.6%
Especialidad que cuentan con aval universitario	Si	37	82.2%
	No	8	17.7%
Las becas de los residentes provienen de:	Fondos federales exclusivamente	35	77%
	Fondos federales y Conacyt	5	11%
	Fondos federales y privados	5	11%
Los profesores del programa reportaron	Instituciones que tienen remuneración económica por su desempeño docente	9	20%
	Ayuda para viajes académicos por la institución	3	6.6%
	Reconocimiento honorario sin remuneración a los profesores por alguna universidad	33	73.3%
Los profesores cumplen en su programa de manera:	Excelente	0	0
	Buena	10	22.2%
	Regular	21	46.6%
	Mal desempeño	6	13.3%
	No respondieron	8	17.7%

Tabla 1. Encuesta realizada a líderes de neonatología a nivel nacional y resultados de la misma (continuación)

Instalaciones de la institución para el programa de enseñanza a residentes de la especialidad de neonatología	Excelentes	3	6.6%
	Buenas condiciones	37	82.2%
	Mal estado	4	8.8%
	No respondieron	1	2.2%
En lo que respecta a los becarios se encontró que	Sedes con rotaciones al extranjero	9	20%
	Sedes con rotaciones nacionales	31	68.8%
	Sin rotación	5	11.1%
En los últimos 5 años estos programas han tenido las siguientes indicadores negativos	Deserción del programa por alumnos	7	15%
	Residentes con depresión emocional	12	26.6%
	Suicidio	1	2.2%
	Embarazo durante el programa	6	13.3%
	Algún residente con enfermedad incapacitante severa	1	2.2%
	Desconocen	18	40%
En cuanto al patrón de consumo de substancias licitas e ilícitas encontramos lo siguiente	Residentes con adicción al alcohol	5	11.1%
	Drogas ilegales	2	4.4%
	Accidentes relacionados con el consumo de estas substancias	2	4.4%
	Desconocen	36	80%
En lo que respecta a la presencia de Accidentes laborales se reporto	Punciones con objetos punzocortantes	29	64.4%
	Punciones con aguja	22	48.8%
	Caídas de los residentes dentro del hospital	5	11.1%
	Accidentes en la vía pública (se considera accidente de trabajo si ocurre durante el traslado de casa a hospital o viceversa)	2	4.4%

mental y estilos de vida saludable en los residentes, para disminuir la adicción a drogas legales (alcohol y tabaco) e ilegales.

El estrés laboral y la angustia moral continúa teniendo un impacto negativo en el bienestar de los profesionales de la salud y en la provisión de atención a neonatos vulnerables dentro de las UCIN.

Si bien debemos preservar en la mitigación de los efectos nocivos de la angustia moral, los profesionales de la salud también deben desarrollar la capacidad de resistencia no solo para tolerar un grado de sufrimiento moral en nuestro lugar de trabajo, sino también para promover un clima ético mejorado y una mejor atención para nuestros pacientes y sus familias.

En 2016 se registraron 2, 293, 708 nacimientos, la cifra de médicos neonatólogos certificados en ese momento era de 1, 900 lo que nos da una relación de que por cada 1, 207 nacimientos hay un neonatólogo.[8]

Los resultados mostrados nos obligan a la reflexión, con el objetivo de diseñar estrategias para la mejora en los puntos débiles de esta encuesta. Sin embargo, a pesar de lo referido los neonatólogos egresados de estas instituciones se certifican y laboran satisfactoriamente, lo que habla de los resultados académicos adecuados de los diferentes Hospitales y programas de la especialidad.

Es necesario cambiar a un programa actualizado con apoyos del Hospital y la Universidad al programa.

La certificación vigente de los profesores y el modelo curricular, con criterios de operación desde el ingreso del residente, módulos académicos, sesiones bibliográficas de casos clínicos, estancias fuera de la Unidad de residentes y acuerdos de colaboración para las mismas por el titular y quienes lo reciben, mecanismos de evaluación de residentes al programa y a los profesores, programa de tutorías y resultados de la misma, evaluación del programa por los residentes, servicios de apoyo al programa para la asistencia y manejo de los pacientes, expediente clínico, áreas físicas del Servicio y programas especiales (tamizaje oftalmológico, metabólico, auditivo, cardiaco y apoyo a lactancia materna), numero de graduados en los últimos 5 años por generación (Eficiencia terminal), líneas de Investigación y productos desarrollados entre profesores, alumnos y otros.

Aún hay mucho por hacer por lo que consideramos conveniente difundir estos resultados a los profesores de la salud que tienen relación con la atención de los recién nacidos en la república mexicana.

Declaración de intereses

Todos los autores declaran que no se recibió ayuda financiera para el desarrollo de esta investigación. Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses ni de propiedad en relación a esta publicación. Esta investigación no ha sido publicada en ningún otro medio ni está siendo considerada simultáneamente.

Agradecimientos: Federación Nacional de Neonatología en México, Dr. Abraham Torres Montes, Dr. Carlos Humberto Lozano González, Dr. Enrique Udaeta Mora, Dr. Manuel Silva Cavazos, Dr. Luis Alberto Fernández Carrocera, Dr. Francisco Vázquez Cortes, Dr. Víctor Villagrán, Dr. Jorge Santiago Guevara Torres, Dra. Deneb A. Morales Barquet, Dra. Patricia Ydolina Pérez Martínez, Dra. Edna del Socorro Paz Baeza, Dra. Graciela Inés González Córdova, Dr. Daniel Jesús Hernández González, Dr. Adrián Ceballos Bocanegra, Dr. Enrique Cárdenas Ibarra, Dr. Lorenzo Osorno Covarrubias, Dr. Marco Antonio Hernández Pérez, Dr. Evaldo Jesús Rodríguez Mejía, Dr. Felipe de Jesús Lozano Kasten, Dr. Fernando Ramírez Andrade, Dr. Victor Manuel Lara Pérez.

Referencias bibliográficas

1. Historia del Consejo Mexicano De Certificación en Pediatría A.C. Consejo Mexicano De Certificación en Pediatría A.C., Sección Neonatología México: http://www.consejoneonato.com.mx/somos.php?event=historia
2. Estrada-Ruelas I, Gutiérrez-Padilla JA, Vizzuett-Martínez R, et al. El paradigma en la formación y certificación de especialistas en Neonatología en la República Mexicana, 2016. *Rev Med MD* 2016; 7.8 (4)
3. Oliver David: Moral distress in hospital doctors. *BMJ* 2018; 360:k1333
4. A. Janvier, S. Nadeau, M. Deschenes, E. Couture, K. J. Barrington. Moral distress in the neonatal intensive care unit: caregiver's experience https://www.nature.com/articles/7211658
5. Oates RK, Oates P. Stress and mental health in neonatal intensive care units. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 1995;72:F107-F110.
6. CONACYT, Padrón del Programa Nacional de Posgrados de Calidad http://svrtmp.main.conacyt.mx/consultaspnpc/listar_padron.php
7. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco, ENCODAT 2016-2017 https://www.gob.mx/salud%7Cconadic/acciones-y-programas/encuesta-nacional-de-consumo-de-drogas-alcohol-y-tabaco-encodat-2016-2017-136758
8. Natalidad y Fecundidad. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). http://www.beta.inegi.org.mx/temas/natalidad/

Revista Médica MD

2019 10(3):221-228pp
Publicado en línea 01 de febrero, 2019;
www.revistamedicamd.com

Identificación de posibles riesgos toxicológicos y sus regulaciones sanitarias del uso de nanomateriales en productos de consumo humano en México

López-de la Mora David Alejandro.

Autor para correspondencia

Coordinación de Investigación, Universidad Guadalajara LAMAR
Av. Vallarta No. 3273-1, Col. Vallarta Poniente, C.P. 44110, Guadalajara, Jal. Tel. +52 (33) 38 80 55 00 ext. 1144
Contacto al correo electrónico: dalopezm@lamar.edu.mx y david.lopezdelamora@cutonala.udg.mx

Palabras clave: Nanotecnología, toxicidad, regulación sanitaria
Keywords: Nanotechnology, toxicity, sanitary regulation

REVISTA MÉDICA MD, Año 10, número 3, febrero - abril 2019, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número: Comité Editorial de la Revista Médica MD, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 30 de abril de 2019.

Identificación de posibles riesgos toxicológicos y sus regulaciones sanitarias del uso de nanomateriales en productos de consumo humano en México

López-de la Mora DA[a,b]

Resumen

Identificar los posibles riesgos toxicológicos de las diversas nanopartículas utilizadas en productos de consumo humano, así como también revisar las regulaciones existentes en México y el mundo del uso de dichas nanopartículas en el mercado. Presentamos esta revisión bibliográfica de las diversas regulaciones nacionales e internacionales que refieren el uso de las nanopartículas así como también la revisión de bibliografía científica que señala los pros y contras del uso de las nanoestructuras. Existe evidencia científica de la posible toxicidad del constante uso de las nanopartículas. Sin embargo, la toxicidad esta relacionada al material y concentración. No existe una regulación que hable de forma clara y especifica sobre el uso de la nanotecnología en México. Es importante tomar en cuenta la implicación bioética, ambiental y de posibles reacciones adversas a la salud del uso y manejo de la nanotecnología que se desarrolla para su correcta comercialización.

Palabras clave: *Nanotecnología, toxicidad, regulación sanitaria*

Identification of possible toxicological risks and their sanitary regulations of the use of nanomaterials in products for human consumption in Mexico

Abstract

Our objective was to identify the possible toxicological risks of the various nanoparticles used in products for human consumption, as well as review the existing regulations in Mexico and the world of the use of said nanoparticles in the market. Material and methods. In this bibliographic review of the various national and international regulations that refer to the use of nanoparticles as well as the review of scientific literature that points out the pros and cons of the use of nanostructures. There is scientific evidence of the possible toxicity of the constant use of nanoparticles. However, the toxicity is related to the material and concentration. There is no regulation that speaks clearly and specifically about the use of nanotechnology in Mexico. It is important to take into account the bioethical, environmental and possible adverse reactions to health of the use and management of nanotechnology that is developed for proper marketing.

Key words: *Nanotechnology, toxicity, sanitary regulation*

a. Coordinación de Investigación, Universidad Guadalajara LAMAR
b. Departamento de Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara.

Autor para correspondencia
Coordinación de Investigación, Universidad Guadalajara LAMAR
Av. Vallarta No. 3273-1, Col. Vallarta Poniente, C.P. 44110, Guadalajara, Jal. Tel. +52 (33) 38 80 55 00 ext. 1144
Contacto al correo electrónico: dalopezm@lamar.edu.mx y david.lopezdelamora@cutonala.udg.mx

Introducción

Hoy en día el término nanopartícula se ha vuelto común ya que cada vez son más los avances en la ciencia que involucran compuestos nanoestructurados. La nanotecnología es una rama de la ciencia e ingeniería dedicada a los diferentes materiales que tienen dimensiones que van de 1 a 100 nanómetros[1]. Considerada como la innovación más grande de la ingeniería desde la revolución industrial, la nanotecnología también ha renovado la industria y el sector comercial[2]. De acuerdo a la "*Nanotechnology Consumer Products Inventory* (CPI)", durante el 2007 existían más de 600 productos nanotecnológicos que eran producidos por 322 compañías en 20 países[3]. Una actualización de esta base de datos del periodo 2010 – 2013 la CPI enlista 1012 productos de 409 compañías en 24 países. Como consecuencia de la gran demanda, han surgido otras bases de datos donde se enlistan los productos nanotecnológicos que están disponibles en el mercado comercial, como el *Japan's National Institute of Advanced industrial Science and Technology* que creó un inventario de "productos nanotecnológicos aclamados por los consumidores", misma que enlista 586 productos desde 2007[4]. Dichos productos se exhiben para un sin fin de aplicaciones, dentro de los cuales muchos de estos tienen contacto directo con el ser humano como lo son pinturas con acción antibacterial[5], recubrimientos anti-graffiti[6], productos de limpieza, biotecnología, productos farmacéuticos[7,8], textiles[9] e incluso alimentos[10,11]. Sin embargo, actualmente existe una gran controversia si el beneficio de dichas nanopartículas es mayor al daño que pudiesen ocasionar muchas de estas al ser consumidas por el ser humano o el impacto que pudiesen tener en el medio ambiente[2], ya que el tamaño de las nanopartículas es tan pequeño que podrían presentan una gran facilidad para entrar en el ser humano y cruzar diversas barreras biológicas en el mismo, formando depósitos en órganos sensibles[12].

Clasificación de las nanopartículas

Las nanopartículas se pueden clasificar de acuerdo a sus propiedades químicas, morfología o tamaño. Para este caso, consideramos la clasificación por propiedades químicas ya que es una de las cuestiones más importantes en los productos de consumo que las contienen.

Nanopartículas a base de Carbono

Las nanopartículas como los fulerenos o nanotubos de carbono son las principales nano estructuras empleadas en la investigación y la industria[13]. Los fulerenos fueron descubiertos en 1985 y desde entonces han sido empleados en innumerables investigaciones como antivirales, fotosensores, antioxidantes, trasportadores de genes y fármacos, entre otro [14]. Los nanotubos de carbono son estructuras tubulares que pueden variar en su longitud y diámetro. Comercialmente se han empleado como transportadores de sustancias, filtros para retener diferentes tipos de agentes químicos, entre otras aplicaciones que incluyen a la biomedicina como es el ejemplo de las prótesis[15].

Nanopartículas a base de metales

En la actualidad existen nanopartículas de una gran variedad de metales y aleaciones. Sin embargo, las nanopartículas metálicas más empleadas comercialmente son de hierro, oro y plata, mismas que son utilizadas como agentes de recubrimiento de instrumental médico, textiles de uso clínico, incluso en diagnósticos y algunas como agentes terapéuticos en la medicina[1-16]. Esto por su eficaz efecto antibacterial que presentan dichos metales[17].

Nanopartículas Cerámicas

Las nanopartículas cerámicas son sólidos inorgánicos, sintetizados a partir de óxidos, carburos, fosfatos y carbonatos de metales y metaloides, esto por calor y enfriamiento. Dichas nanopartículas se pueden sintetizar en diferentes formas[13]. Las nanopartículas cerámicas tienen diversas aplicaciones ya que son muy resistentes al calor. En el campo biomédico han sido ampliamente utilizadas como acarreadores de fármacos, genes, proteínas, etc.[18]

Nanopartículas semiconductoras

Las nanopartículas semiconductoras también son llamadas *quantum dots* o *quantum rods*. Dichas nanopartículas presentan características ópticas, por lo cual son comúnmente empleadas para estudios de imagen[19]. Además de sus aplicaciones biomédicas también las podemos encontrar en electrónica y procesos químicos que se llevan a cabo en la industria[20].

Liposomas

Si bien es común ver muchas investigaciones empleando nanopartículas metálicas, la mayoría de los compuestos nanoestructurados empleados en las ciencias de la salud son no metálicos[12]. Esto por los diferentes grados de toxicidad entre ambas. De estas últimas, las más frecuentes son los liposomas[21]. Los liposomas son vesículas esféricas que consisten en una bicapa lipídica que encapsula una fase acuosa, misma que es aprovechada para transportar fármacos[12,22]. Una de las mayores ventajas de los liposomas es que se pueden dirigir a tejidos específicos ya que debido a su estructura es posible acoplar moléculas de superficie que los vuelva selectivos[22].

Nanopartículas Poliméricas

Estas estructuras a base de polímeros son ampliamente utilizadas como acarreadores de fármacos. Generalmente las moléculas que contienen dichas nanopartículas son biocompatibles y bien aceptadas por las células lo que nos da como resultado una baja toxicidad en las mismas[22,23]. Las nanopartículas poliméricas presentan algo llamado "*brust release*" o liberación rápida la cual se atribuye a la débil unión que presenta entre el fármaco y el polímero. Sin embargo, esto dependerá de la naturaleza de ambas estructuras químicas[23].

Nanotecnología en el campo de las ciencias de la salud

Los beneficios del uso de nanopartículas son múltiples hablando en materia de ciencias de la salud. Uno de los campos explotados por la nanotecnología es en la

investigación ya que existen aplicaciones tan diversas que van desde estudios laboratoriales hasta tratamientos complejos contra el cáncer[24]. Puntualizando un poco las áreas de desarrollo de la nanotecnología, en la medicina existen nanocompuestos dirigidas a estudios de imagen, específicamente al marcaje de células tanto *in vitro* como *in vivo*, así como en tejidos de difícil acceso[25]. También se han propuesto innovaciones conjugando técnicas tradicionales utilizadas en la clínica con la nanotecnología, como es el caso de la Resonancia Magnética[26]. Se ha descrito el uso de nanopartículas supermagnéticas de óxido de hierro para la detección *in vivo* de cáncer, esto utilizando resonancia magnética[27]. También se ha propuesto el uso de nanopartículas conjugadas con anticuerpos para aumentar la sensibilidad en las pruebas de ELISA[28] así como en la destrucción de tumores empleando hipertermia[29].

Por otra parte, la nanotecnología también ha tenido lugar en la farmacéutica debido al potencial de encapsulación de las distintas nanopartículas poliméricas[30]. Muchas de las cuales no son tóxicas, ni presentan inmunogenicidad, es decir, pasan desapercibidas por el sistema inmune[12]. Esto ofrece beneficios como el aumento de la biodisponibilidad pues muchos compuestos farmacológicos son poco solubles, haciendo más eficaz el envío de fármacos[31].

En lo que respecta a productos de uso cotidiano, uno de los compuestos altamente empleados son las nanopartículas de dióxido de titanio[32]. Dichas nanoestructuras las podemos encontrar tanto en alimentos como cosméticos debido a su baja toxicidad[33]. No obstante, existe una gran diversidad de nanopartículas que son utilizadas en los alimentos que otorgan diferentes características como la inhibición del crecimiento bacteriano en los mismos (nanopartículas de plata)[34], empaquetamiento y almacenamiento (nanoestructuras de silicato, celulosa, carbono, quitina)[35], biodisponibilidad (nanoemulsiones[36], nanolípidos[37], antioxidantes (nanopartículas de óxido de zinc)[38], aditivos colorantes (dióxido de sílice, dióxido de titanio), entre otros[39].

Sin embargo, a pesar de lo común que es el uso de compuestos nanoestructurados en México, muchos de los productos que los contienen no presentan información acerca de ello.

Las nanotecnología, toxicidad y demanda en el campo comercial

Los seres humanos han estado expuestos a nanopartículas desde su niñez[40]. Esto debido a que las nanoaprtículas han existido en la naturaleza desde siempre. Y es que el término nanopartícula comúnmente lo relacionamos con materiales sintéticos. Sin embargo, se han encontrado nanopartículas en las cenizas de volcán, hollín, azufre y minerales que se encuentran en el aire que respiramos, incluso existen microorganismos que producen nanopartículas de azufre y selenio[41]. No obstante, debido a su tamaño tan pequeño, las nanopartículas pueden penetrar fácilmente diversos tejidos del cuerpo humano e incluso cruzar barreras biológicas[42]. Se ha descrito que las nanoestructuras de menos de 10 nm actúan similar a un gas y debido a esto es que el contacto de las mismas en grandes cantidades pueden ser nocivas para la salud[43].

En relación a lo anterior existe un incremento en el número de estudios relacionados con la toxicidad de las nanopartículas donde se han empleado una variedad de compuestos como lo son TiO_2, Au, ZnO, SiO_2, FeO_4, nanotubos de carbono, Al_2O^3 entre otros[44].

En 2007, el *National Science Foundation* estimó un total de $70 billones de dólares por ventas de productos con nanotecnología en los Estados Unidos de América, dicho número creció exponencialmente los siguientes años. Sin embargo, en octubre de 2010 el *National Organic Standards Board* (Junta Nacional de Normas Orgánicas), una junta asesora que hace recomendaciones al Secretario de Agricultura de los Estados Unidos sobre alimentos y productos orgánicos, recomendó que los nanomateriales ingenierizados fuesen prohibidos. Ese mismo año el *National Nanotechnology Initiative* (Iniciativa Nacional de Nanotecnología) estimó tener un presupuesto de $1.78 billones de dólares para investigación en el campo de la nanotecnología. Un año más tarde, la *Environmental Protection Agency* (Agencia de Protección Ambiental) anunció que otorgaría un premio de $5.5 millones de dólares a las innovaciones en salud y seguridad de base nanotecnológica[45].

Toxicidad de las nanopartículas comúnmente empleadas en el campo de la salud

Oro

Las nanopartículas de oro son comúnmente empleadas para ser funcionalizadas ya que se unen a los grupos amina y tiol. Han sido empleadas como acarreadores de ácidos nucleicos en terapia génica así como también en terapia térmica contra el cáncer[46]. En diversos estudios se ha reportado que las nanopartículas de oro son seguras, incluso se han propuesto como vectores para el transporte de fármacos, especialmente quimioterapéuticos[47]. Sin embargo, se ha relacionado la toxicidad de dichas nanoestructuras con la dosis utilizada, el agente estabilizante y el tamaño de la nanopartícula[48].

Cobre

Las nanopartículas de cobre son frecuentemente empleadas como semiconductores, agentes antibacteriales e incluso como anticonceptivos intrauterinos, por lo que se considera como un nanomaterial seguro[49]. Sin embargo, en un estudio realizado en un animales experimentales demostró que la toxicidad de las nanopartículas de cobre esta directamente relacionada con la velocidad de disolución en el medio fisiológico. Aunque dichas nanopartículas resultaron menos toxicas que el cobre ionizado[50], se ha demostrado que las nanoparticulas de cobre pueden llegar a acumularse en hígado, bazo y riñón, lo cual produce una gran alteración en dichos órganos[51]. Además, se ha observado que la administración oral de nanoestructuras de cobre de 50 nm o menos, forma iones que se acumulan en gran medida en riñón[52]. Por lo tanto, depende mucho de la administración y medio en el cual son empleadas dichas nanoestructuras para poder decir que son totalmente seguras.

Plata. Las nanopartículas de plata son probablemente las nanoestructuras mas estudiadas, así como también las más utilizadas actualmente[53]. Dichas nanopartículas han sido ampliamente empleadas como agente antibacterial en recubrimientos, especialmente de uso médico, tela, heridas, instrumentos, prótesis, entre otros[54]. Se ha estudiado si la toxicidad de dichas nanopartículas difiere según la estructura biológica, sin embargo, no se encontraron diferencias pues en altas concentraciones las nanopartículas de plata tienen la misma magnitud toxicológica se trate de un virus o una célula[53]. Se ha observado que su toxicidad esta relacionada con la actividad mitocondrial de las células y al contrario que las nanopartículas de cobre, las de plata son más tóxicas que los iones de dicho elemento. Sin embargo, su efecto tóxico depende la dosis y tamaño de partícula[55].

Oxido de Zinc

El oxido de zinc han sido empleadas en una gran variedad de productos que tienen que ver con el contacto humano, incluyendo productos de uso personal como lo son los bloqueadores solares[56]. Las nanoestructuras a base de oxido de zinc han sido probadas y estudiadas tanto en células procariotas como eucariotas siendo el común denominador el estrés oxidativo y daño al ADN que se genera en ambos tipos celulares[57]. Sin embargo, Chao Wang y colaboradores evaluaron el posible efecto tóxico de dichas nanoparticulas por un periodo de hasta 35 semanas en un modelo murino, donde encontraron que la toxicidad estaba directamente relacionada con la dosis y el tiempo de exposición de dichas nanopartriculas pues a bajas dosis y pocas semanas la toxicidad fue mínima, pero grandes dosis y tiempo prolongado observaron incluso un daño hepático[58,59].

Dióxido de Titanio

El dióxido de titanio es un compuesto altamente empleado en la industria de los alimentos, cosméticos, industria farmacéutica, recubrimientos, entre otros[32]. Anteriormente se ha evaluado los efectos tóxicos del consumo de las nanopartículas de dióxido de titanio, observándose daños en el ADN, acumulación en hígado, riñón, bazo y pulmones principalmente[60,61]. Sin embargo, dicha toxicidad depende de las características químicas y físicas de dichas nanopartículas, así como del tamaño, exposición al ambiente, luz y una serie de cuidados que podemos observar en un fármaco de uso diario[33].

Nanopartículas poliméricas

Las nanoestructuras a base de polímeros son empleadas con fines de encapsulamiento para una liberación en tejidos específicos, el cual depende del polímero empleado, ya que son biocompatibles[62]. Una de las áreas mas exploradas con dichas nanopartículas es la oncología. Existen diversas nanopartículas biopolimericas que se han desarrollado para liberar los agentes quimioterapéuticos, como lo son: Micelas poliméricas, dendrímeros, polimerosomas, poliplexos, sistemas híbridos lípido-polímero y conjugados fármaco-polímero / proteína, muchos de ellos aprobados para su uso clínico[63] debido a que no causan inflamación, son no inmunogénicos, no tóxicos y no activan neutrófilos[64]. Las nanopartículas poliméricas tienen la ventaja de ser nanoesféras o nanocápsulas de las cuales sus compuestos son variados como por ejemplo: poli (láctido-co-glicólido) (PLGA), polilactida (PLA), poliglicólido, policaprolactona (PCL), poli (d, l-láctido), quitosano y PLGA-polietilenglicol (PEG)[64,62].

Otras nanopartículas

Existen otros materiales que se han empleado en las ciencias de la salud, específicamente en la clínica, como lo son las nanoestructuras de carbono[65]. Sin embargo, los reportes en la literatura son controversiales pues se habla de que son nanomateriales tóxicos[66-68], aunque hay estudios que aseguran que su toxicidad es causa tanto de la forma estructural como de la dosis empleada, además del tejido en donde se realizan los ensayos[69,70]. El hígado es el órgano más afectado cuando existe toxicidad debido a la acumulación de las nanopartículas de carbono[71]. Dentro de sus aplicaciones biomédicas se emplean como transportadores de fármacos. Se estima que el mercado de los nanotubos de carbono llegue a los 8.1 billones de dólares para el 2024, lo que indicaría un aumento considerable para entonces[72]. Por otro lado, existen otras nanopartículas que se emplean como transportadores de fármacos en los cuales se libera bajo ciertas características como lo es la silica[73]. Se han reportado la expresión de IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α y daño mitocondrial por la administración de nanopartículas de silica en modelos experimentales[74].

Aunque la mayoría de las nanoestructuras mencionadas tiene aplicación en la industria, existen productos de contacto directo con el ser humano por lo que son necesarios más estudios que determinen la dosis terapéutica o dosis segura para emplearlo en la clínica.

Discusión

A raíz del creciente auge de la nanotecnología tanto en la industria como en las ciencias de la salud, Estados unidos de América ha regulado los diversos nanomateriales sin disposiciones específicas, esto acorde a su uso y posible riesgo al ser empleados en productos de contacto humano. Por ejemplo; de manera general las nanopartículas están reguladas sin una especificación en particular como Substancias Químicas Peligrosas y Pesticidas por la Agencia de Protección Ambiental (EPA) bajo la Ley de Control de Substancias Tóxicas (TSCA por sus siglas en inglés de *Toxic Subtances Control Act*) donde incluso dicho documento define el término de "nanomaterial ingenierizado" como una partícula, substancia, o material que ha sido ingenierizado para tener una o más dimensiones en la nanoescala[75], además de la Ley Federal de insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas (FIFRA por sus siglas en inglés de *Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act*)[76]. Sin embargo, cuando dichas nanoestructuras son empleadas en comida, fármacos o cosméticos, se encuentran regulados bajo la Ley de Alimentos, Drogas y Cosméticos (FFDCA por sus siglas en inglés de *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*) la cual es emitida por la Agencia de Alimentos y Drogas (FDA por sus siglas en inglés de *Food and Drug Administration*)[77].

Por su parte, la Unión Europea regula los nanomateriales bajo la normativa de Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Productos Químicos (REACH por sus siglas en inglés de *Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals*) y la Clasificación, Sello y Empacamiento (CLP por sus siglas en inglés de *Classification, Labeling, and Packaging*)[78]. Por su parte, Francia estableció un decreto en el año 2012 donde establece que las manufactureras, importadores y distribuidores deben de reportar de manera anual la cantidad de nanomateriales pues no deben de exceder de 10 gramos por año (Decree 2012-232) [79]. El resto de países de la Unión Europea no presenta una regulación en particular pues se basan en la regulación de REACH. Sin embargo, Países como Suecia, Holanda, Bélgica y Alemania presentaron una alerta de riesgo por el uso y consumo de nanopartículas en la salud durante los años 2007 a 2010. Posteriormente, Francia establece su decreto 2012-232, Alemania presenta el *Action Plan Nanotechnology* 2015 en 2011 [80] que posteriormente se actualizó en el llamado *Action Plan Nanotechnology* 2020 *The New High-Tech Strategy*[81], donde además de otros temas, menciona la importancia de identificar los riesgos de los nanomateriales para los seres humanos y el medio ambiente y propone que la innovación sea sustentable mediante la creación y planeación de condiciones para dicho propósito. El documento también incluye apartados dependiendo del uso de las nanopartículas junto con recomendaciones e instrucciones de los diversos organismos a quien deben dirigirse los maquiladores, distribuidores e importadores de los nanomateriales[81]. Mientras que Bélgica y Holanda solicitan el registro de los nanomateriales en los productos de consumo en el año 2013, siguen estando regidos por el REACH[78].

En lo que respecta a Asia no existe una regulación general como en el caso de la Unión Europea, sin embargo, en los diferentes países existe en la Ley el concepto de nanomaterial o nanopartícula. China fue de los primeros países en dar el primer paso a las regulaciones de Asia, esto a través de la Academia de Ciencias China (CAS) creando en 2003 el Laboratorio para los Efectos Biomédicos de los Nanomateriales y la Nano-seguridad (LBENN), lo anterior debido a que la CAS reconoció los efectos toxicológicos y ambientales de la manufactura y consumo de los nanomateriales en 2001[82]. Posteriormente, China estableció el Comité Directivo Nacional de Nanociencia y Nanotecnología (NSCNN por sus siglas en inglés *National Steering Committee for Nanoscience and Nanotechnology,* el cual revisó y definió los estándares adecuados para la nanotecnología en dicho país[83]. Por su parte, Corea del Sur estableció una guía para el manejo seguro de los nanomateriales en 2008 y creó una iniciativa para la estandarización en la seguridad de materiales e información de seguridad para los nanomateriales apoyado por el Ministro del Conocimiento Económico de dicho país. Así mismo esto dio pauta para la creación posterior del Primer Plan Maestro para el Manejo de la Seguridad de los Nanomateriales 2012-2016[84]. En el caso de Japón, recientemente la Agencia de Ciencia y Tecnología del país nipón publicó un análisis y revisión de la investigación y desarrollo de la nanotecnología y materiales, donde se revisan las características de estos y las regulaciones que se han tomado en cuenta para el comercio de los mismos[85].

La nanotecnología en México

En el mundo existen alrededor de 2,500 empresas que se relacionan directamente con el campo de la nanotecnología. En 2006, los inicios del ramo nanotecnológico representó ingresos aproximados de 50 mil millones de dólares y la proyección a 2020 es de 250 mil millones anuales, por lo que es considerado uno de los segmentos más lucrativos, rentables y con mayor participación en el mercado mundial. Actualmente dicho mercado esta mayormente dominado por Estados Unidos de América, Japón y Alemania con poco más del 50% del total a nivel mundial. En América Latina los países que lideran el ramo de la nanotecnología son Brasil, México y Argentina, siendo Brasil el que tiene mayores aportes[86].

En México, desde hace ya varios años rápidamente comenzó a expandirse la investigación en relación a la nanotecnología y con esto, la creación de empresas y productos que iniciaron con el uso de las nanopartículas. Desde el año 2008 tomó relevancia tanto en la comunidad científica como empresarial y con esto la incertidumbre en las regulaciones del uso de las nanoestructuras. Lo que conllevó a realizar el 6 el cual tuvo lugar en Guanajuato ese mismo año. En dicha reunión se llegaron a los primeros acuerdos del uso de las nanopartículas y su potencial riesgo a la salud, contando con la participaron de investigadores Mexicanos, así como representantes de los gobiernos de Estados Unidos y la Unión Europea. Esto marcó la pauta para que en el año 2010 se creara el Consejo de Alto Nivel para la Cooperación Regulatoria entre México y Estados Unidos donde se establecieron las bases para la normatividad de los productos de base nanotecnológica. Sin embargo, no fue hasta 2015 que se crearon dos normas Mexicanas basadas en estándares internacionales (PROY-NMX-R-80004-5-SCFI-2015 y PROY-NMX-R-12901-1-SCFI-2015), mismas que refieren el uso y riesgo de diferentes nanomateriales respecto a su actividad biológica. Hasta el día de hoy la normativa en lo que respecta a la nanotecnología no esta del todo completa pues aun quedan muchos nanomateriales por regular, sobre todo en su aplicación médica. No obstante, el sector científico y empresarial debe de tener mayor participación en dichas regulaciones para poder generar avances en materia legal y así facilitar la disponibilidad de nanomateriales para consumo humano[87,88].

Empresas que emplean nanotecnología en México

En México cada vez más son las empresas que emplean la nanotecnología de manera cotidiana. Desde el 2001, el gobierno de México incluyó las nanotecnologías en las políticas publicas de Ciencia y Tecnología. Con ello, poco a poco se ha ido regulando su uso. Al año 2012 se tenían registradas 86 empresas que usan nanotecnología en todo el país[89].

Los giros y ramos de dichas empresas son diversos como por ejemplo: producción de polímeros, fármacos, hules,

construcción, alimentos, automotriz, biotecnología, entre otros. Cuya producción u obtención de nanopartículas depende de cada actividad como se muestra en la Tabla S1[90].

Conclusión

Es importante que se tome en cuenta la implicación social, bioética, ambiental y de posibles reacciones adversas a la salud del uso y manejo de la nanotecnología que se desarrolla para su comercialización, sobre todo aquella que es de consumo humano. Es importante abrir paso a las nuevas tecnologías pues son una de las pautas para el crecimiento y desarrollo de un país. Por dicha razón también es indispensable señalar el uso de las mismas en los productos, sobre todo aquellos que son de consumo humano, esto, además de generar un valor agregado también posiciona seguridad al consumidor. A pesar de los esfuerzos que se han hecho en México para impulsar y dar entrada a la nanotecnología, hoy en día aun existen huecos en la regulación del uso de la misma. Sobre todo, por el surgimiento de nuevos materiales nanoestructurados, que a diario se le otorgan nuevas características y aplicaciones para el consumo o contacto humano.

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses en el presente trabajo

Referencias bibliográficas

1. Vicky V. Mody, Rodney Siwale, Ajay Singh, Hardik R. Mody. Introduction to metallic nanoparticles. *J Pharm Bioallied Sci*. 2010;2(4):282–289.
2. Maureen R. Gwinn, Val Vallyathan. Nanoparticles: Health Effects—Pros and Cons. *Environ Health Perspect*. 2006;114(12):1818–1825.
3. Tian Xia, Ning Li, Andre E. Nel. Potential Health Impact of Nanoparticles. *Annual Review of Public Health*. 2009; 30:137-150.
4. Vance, M. E., Kuiken, T., Vejerano, E. P., McGinnis, S. P., Hochella, M. F., Jr., Rejeski, D. and Hull, M. S. Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory. *Beilstein Journal of Nanotechnology*. 2015; 6: 1769-1780.
5. Kumar A, Vemula PK, Ajayan PM, John G. Silver-nanoparticle-embedded antimicrobial paints based on vegetable oil. *Nat Mater*. 2008;7(3):236-41.
6. Indranee Das and Goutam De. Zirconia based superhydrophobic coatings on cotton fabrics exhibiting excellent durability for versatile use. *Sci Rep*. 2015;5:18503.
7. Edina C. Wang and Andrew Z. Wang. Nanoparticles and their applications in cell and molecular biology. *Integr Biol (Camb)*. 2014;6(1):9–26.
8. Seifulla RD, Timofeev AB, Ordzhonikidze ZG, Rozhkova EA, Kulikova EV, Druzhinin AE, Kuznetsov IuM, Kim EK. Nanotechnology applications in pharmacology. *Eksp Klin Farmakol*. 2008;71(1):61-9.
9. Pedro J. Rivero, Aitor Urrutia, Javier Goicoechea, and Francisco J. Arregui. Nanomaterials for Functional Textiles and Fibers. *Nanoscale Res Lett*. 2015;10:501.
10. Bumbudsanpharoke N, Choi J, Ko S. Applications of Nanomaterials in Food Packaging. *J Nanosci Nanotechnol*. 2015;15(9):6357-72.
11. Harjinder Singh. Nanotechnology Applications in Functional Foods; Opportunities and Challenges. *Prev Nutr Food Sci*. 2016;21(1):1–8.
12. Haji Bahadar, Faheem Maqbool, Kamal Niaz, Mohammad Abdollahi. Toxicity of Nanoparticles and an Overview of Current Experimental Models. *Iran Biomed J*. 2016;20(1):1–11.
13. Ibrahim Khan, Khalid Saeed, Idrees Khan. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry* 2017. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011
14. Rania Bakry, Rainer M Vallant, Muhammad Najam-ul-Haq, Matthias Rainer, Zoltan Szabo, Christian W Huck, and Günther K Bonn. Medicinal applications of fullerenes. *Int J Nanomedicine*. 2007 Dec;2(4):639–649.
15. Ali Eatemadi, Hadis Daraee, Hamzeh Karimkhanloo, Mohammad Kouhi, Nosratollah Zarghami, Abolfazl Akbarzadeh, Mozhgan Abasi, Younes Hanifehpour, Sang Woo Joo. Carbon nanotubes: properties, synthesis, purification, and medical applications. *Nanoscale Res Lett*. 2014;9(1):393.
16. Liangpeng Ge, Qingtao Li, Meng Wang, Jun Ouyang, Xiaojian Li, Malcolm MQ Xing. Nanosilver particles in medical applications: synthesis, performance, and toxicity. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:2399–2407.
17. Linlin Wang, Chen Hu, Longquan Shao. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:1227–1249.
18. Thomas SC, Harshita, Mishra PK, Talegaonkar S. Ceramic Nanoparticles: Fabrication Methods and Applications in Drug Delivery. *Curr Pharm Des*. 2015;21(42):6165-88.
19. Jaya Mary Jacob, Piet N. L. Lens, Raj Mohan Balakrishnan. Microbial synthesis of chalcogenide semiconductor nanoparticles: a review. *Microb Biotechnol*. 2016; 9(1): 11–21.
20. Sagadevan Suresh. Semiconductor Nanomaterials, Methods and Applications: A Review. *Nanoscience and Nanotechnology*. 2013; 3(3):62-74.
21. Heneweer C, Gendy SE, Peñate-Medina O. Liposomes and inorganic nanoparticles for drug delivery and cancer imaging. *Ther Deliv*. 2012 May;3(5):645-56.
22. Malam Y, Loizidou M, Seifalian AM. Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(11):592-9.
23. Lu XY, Wu DC, Li ZJ, Chen GQ. Polymer nanoparticles. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2011;104:299-323.
24. Vinit Kumar, Giuseppe Toffoli, Flavio Rizzolio. Fluorescent Carbon Nanoparticles in Medicine for Cancer Therapy. *ACS Med Chem Lett*. 2013;4(11):1012–1013.
25. Shun-rong Ji, Chen Liu, Bo Zhang, Feng Yang, Jin Xu, Jiang Long, Chen Jin, De-liang Fu, Quan-xing Ni, Xian-jun Yu. Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1806(1):29-35.
26. Joan Estelrich, María Jesús Sánchez-Martín, Maria Antònia Busquets. Nanoparticles in magnetic resonance imaging: from simple to dual contrast agents. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:1727–1741.
27. Sophie Laurent, Morteza Mahmoudi. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: promises for diagnosis and treatment of cáncer. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2011;2(4):367–390.
28. Margaret M. Billingsley, Rachel S. Riley, Emily S. Day. Antibody-nanoparticle conjugates to enhance the sensitivity of ELISA-based detection methods. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177592.
29. Cheng FY, Chen CT, Yeh CS. Comparative efficiencies of photothermal destruction of malignant cells using antibody-coated silica@Au nanoshells, hollow Au/Ag nanospheres and Au nanorods. *Nanotechnology*. 2009;20(42):425104.
30. Chan JM, Valencia PM, Zhang L, Langer R, Farokhzad OC. Polymeric nanoparticles for drug delivery. *Methods Mol Biol*. 2010;624:163-75.
31. Rajan Jog Diane, J Burgess. Pharmaceutical Amorphous Nanoparticles. *J Pharm Sci*. 2017;106(1):39-65.
32. Alex Weir, Paul Westerhoff, Lars Fabricius, Natalie von Goetz. Titanium Dioxide Nanoparticles in Food and Personal Care Products. *Environ Sci Technol*. 2012;46(4):2242–2250.
33. Grande F, Tucci P. Titanium Dioxide Nanoparticles: a Risk for Human Health?. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(9):762-9.
34. Carmen Losasso, Simone Belluco, Veronica Cibin, Paola Zavagnin, Ivan Mi eti , Federica Gallocchio, Michela Zanella, Lisa Bregoli, Giancarlo Biancotto, Antonia Ricci. Antibacterial activity of silver nanoparticles: sensitivity of different Salmonella serovars. *Front Microbiol*. 2014;5:227.
35. Chetan Sharma, Romika Dhiman, Namita Rokana, Harsh Panwar. Nanotechnology: An Untapped Resource for Food Packaging. *Front Microbiol*. 2017;8:1735.
36. Ling Zhao, Yumeng Wei, Yu Huang, Bing He, Yang Zhou, Junjiang Fu. Nanoemulsion improves the oral bioavailability of baicalin in rats: in vitro and in vivo evaluation. *Int J Nanomedicine*. 2013;8:3769–3779.
37. Weng T, Qi J, Lu Y, Wang K, Tian Z, Hu K, Yin Z, Wu W. The role of lipid-based nano delivery systems on oral bioavailability enhancement of fenofibrate, a BCS II drug: comparison with fast-release formulations. *J Nanobiotechnology*. 2014;12:39.
38. Kyong-Hoon Choi, Ki Chang Nam, Sang-Yoon Lee, Guangsup Cho, Jin-Seung Jung, Ho-Joong Kim, Bong Joo Park. Antioxidant Potential and Antibacterial Efficiency of Caffeic Acid-Functionalized ZnO Nanoparticles. *Nanomaterials (Basel)*. 2017 Jun;7(6):148.
39. He X, Hwang HM. Nanotechnology in food science: Functionality, applicability, and safety assessment. *J Food Drug Anal*. 2016;24(4):671-681.
40. Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect*. 2005;113(7):823-39.
41. Griffin S, Masood MI, Nasim MJ, Sarfraz M, Ebokaiwe AP, Schäfer KH, Keck CM, Jacob C. Natural Nanoparticles: A Particular Matter Inspired by Nature. *Antioxidants (Basel)*. 2017 Dec 29;7(1). pii: E3. doi: 10.3390/antiox7010003.
42. Pourmand A, Abdollahi M. Current opinion on nanotoxicology. *Daru*. 2012 Dec 15;20(1):95.
43. Vishwakarma V, Samal SS, Manoharan N. Safety and risk associated with nanoparticles-a review. *Journal of minerals and materials characterization and engineering*. 2010;9(5):455.
44. Pan Y, Bartneck M, Jahnen-Dechent W. Cytotoxicity of gold nanoparticles. *Methods Enzymol*. 2012;509:225-42.
45. Rebecca Kessler. Engineered Nanoparticles in Consumer Products: Understanding a New

Ingredient. *Environ Health Perspect*. 2011;119(3):A120–A125.
46. Jain S, Hirst DG, O'Sullivan JM. Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy. *Br J Radiol*. 2012 Feb; 85(1010):101-13.
47. Muhammad U. Farooq,corresponding author1 Valentyn Novosad,2,3 Elena A. Rozhkova, Hussain Wali, Asghar Ali, Ahmed A. Fateh, Purnima B. Neogi, Arup Neogi, Zhiming Wang. Gold Nanoparticles-enabled Efficient Dual Delivery of Anticancer Therapeutics to HeLa Cells. *Sci Rep.* 2018;8:2907.
48. Boisselier E, Astruc D. Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity. *Chem Soc Rev*. 2009;38(6):1759-82.
49. Aruoja V, Dubourguier HC, Kasemets K, Kahru A. Toxicity of nanoparticles of CuO, ZnO and TiO2 to microalgae Pseudokirchneriella subcapitata. *Sci Total Environ*. 2009;407(4):1461-8.
50. In-Chul Lee, Je-Won Ko, Sung-Hyeuk Park, Je-Oh Lim, In-Sik Shin, Changjong Moon, Sung-Hwan Kim, Jeong-Doo Heo, Jong-Choon Kim. Comparative toxicity and biodistribution of copper nanoparticles and cupric ions in rats. *Int J Nanomedicine.* 2016;11:2883–2900.
51. Chen Z, Meng H, Xing G, Chen C, Zhao Y, Jia G, Wang T, Yuan H, Ye C, Zhao F, Chai Z, Zhu C, Fang X, Ma B, Wan L. Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo. *Toxicol Lett*. 2006;163(2):109-20.
52. Meng H, Chen Z, Xing G, Yuan H, Chen C, Zhao F, Zhang C, Zhao Y. Ultrahigh reactivity provokes nanotoxicity: explanation of oral toxicity of nano-copper particles. *Toxicol Lett*. 2007;175(1-3):102-10.
53. Vazquez-Muñoz R, Borrego B, Juárez-Moreno K, García-García M, Mota Morales JD, Bogdanchikova N, Huerta-Saquero A. Toxicity of silver nanoparticles in biological systems: Does the complexity of biological systems matter?. *Toxicol Lett*. 2017;276:11-20.
54. Chen X, Schluesener HJ. Nanosilver: a nanoproduct in medical application. *Toxicol Lett*. 2008; 176(1):1-12.
55. Sambale F, Wagner S, Stahl F, Khaydarov R, Scheper T, Bahnemann D. Investigations of the Toxic Effect of Silver Nanoparticles on Mammalian Cell Lines. Journal of Nanomaterials 2015; 2015:9. Article ID 136765. https://doi.org/10.1155/2015/136765.
56. Kim KB, Kim YW, Lim SK, Roh TH, Bang DY, Choi SM, Lim DS, Kim YJ, Baek SH, Kim MK, Seo HS, Kim MH, Kim HS, Lee JY, Kacew S, Lee BM. Risk assessment of zinc oxide, a cosmetic ingredient used as a UV filter of sunscreens. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2017;20(3):155-182.
57. Huang CC, Aronstam RS, Chen DR, Huang YW. Oxidative stress, calcium homeostasis, and altered gene expression in human lung epithelial cells exposed to ZnO nanoparticles. *Toxicol In Vitro.* 2010; 24(1):45-55.
58. Chao Wang, Jianjun Lu, Le Zhou, Jun Li, Jiaman Xu, Weijian Li, Lili Zhang, Xiang Zhong, Tian Wang. Effects of Long-Term Exposure to Zinc Oxide Nanoparticles on Development, Zinc Metabolism and Biodistribution of Minerals (Zn, Fe, Cu, Mn) in Mice. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164434.
59. Sharma V, Singh P, Pandey AK, Dhawan A. Induction of oxidative stress, DNA damage and apoptosis in mouse liver after sub-acute oral exposure to zinc oxide nanoparticles. *Mutat Res.* 2012;745(1-2):84-91.
60. Liu R, Zhang X, Pu Y, Yin L, Li Y, Zhang X, Liang G, Li X, Zhang J. Small-sized titanium dioxide nanoparticles mediate immune toxicity in rat pulmonary alveolar macrophages in vivo. *J Nanosci Nanotechnol.* 2010;10(8):5161-9.
61. Liu H, Ma L, Zhao J, Liu J, Yan J, Ruan J, Hong F. Biochemical toxicity of nano-anatase TiO2 particles in mice. *Biol Trace Elem Res*. 2009;129(1-3):170-80.
62. Panyam J, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55(3):329-47.
63. Rashmi H Prabhu, Vandana B Patravale, Medha D Joshi. Polymeric nanoparticles for targeted treatment in oncology: current insights. *Int J Nanomedicine.* 2015;10:1001-1018.
64. Grabowski N, Hillaireau H, Vergnaud J, Tsapis N, Pallardy M, Kerdine-Römer S, Fattal E. Surface coating mediates the toxicity of polymeric nanoparticles towards human-like macrophages. *Int J Pharm.* 2015;482(1-2):75-83.
65. Huczko A. Synthesis of aligned carbon nanotubes. *Journal of applied physics*. 2001;74:617–638.
66. Magrez A, Kasas S, Salicio V, Pasquier N, Seo JW, Celio M, Catsicas S, Schwaller B, Forró L. Cellular toxicity of carbon-based nanomaterials. *Nano Lett*. 2006; 6(6):1121-5.
67. Ping Xie, Sheng-Tao Yang, Tiantian He, Shengnan Yang, Xiao-Hai Tang. Bioaccumulation and Toxicity of Carbon Nanoparticles Suspension Injection in Intravenously Exposed Mice. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(12): 2562.
68. Natalia Kurantowicz, Ewa Sawosz, Gabriela Halik, Barbara Strojny, Anna Hotowy, Marta Grodzik, Radoslaw Piast, Wanvimol Pasanphan, André Chwalibog. Toxicity studies of six types of carbon nanoparticles in a chicken-embryo model. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:2887–2898.
69. Herzog E, Casey A, Lyng FM, Chambers G, Byrne HJ, Davoren M. A new approach to the toxicity testing of carbon-based nanomaterials--the clonogenic assay. *Toxicol Lett*. 2007;174(1-3):49-60.
70. Poland CA, Duffin R, Kinloch I, Maynard A, Wallace WA, Seaton A, Stone V, Brown S, Macnee W, Donaldson K. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol.* 2008; 3(7):423-8.
71. Barbara Strojny, Natalia Kurantowicz, Ewa Sawosz, Marta Grodzik, S awomir Jaworski, Marta Kutwin, Mateusz Wierzbicki, Anna Hotowy, Ludwika Lipi ska, André Chwalibog. Long Term Influence of Carbon Nanoparticles on Health and Liver Status in Rats. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144821.
72. Global Market Insights. Carbon Nanotubes Market Size by Product. [Consultado 2018 Septiembre 06] Consultado en: https://www.gminsights.com/industry-analysis/carbon-nanotubes-market
73. Wilczewska AZ, Niemirowicz K, Markiewicz KH, Car H. Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacol Rep*. 2012;64(5):1020-37.
74. Caixia Guo, Yinye Xia, Piye Niu, Lizhen Jiang, Junchao Duan, Yang Yu, Xianqing Zhou, Yanbo Li, Zhiwei Sun. Silica nanoparticles induce oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in vitro via activation of the MAPK/Nrf2 pathway and nuclear factor-κB signaling. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:1463–1477.
75. EPA United States Environmental Protection Agency. Reviewing New Chemicals under the Toxic Substances Control Act (TSCA). Fact Sheet: Nanoscale Materials. [Consultado 2018 septiembre 6]. Disponible en: https://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca/fact-sheet-nanoscale-materials
76. EPA United States Environmental Protection Agency. Laws & Regulations. Summary of the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act. 7 U.S.C. §136 et seq. (1996). [Consultado 2018 septiembre 6]. Disponible en: https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-federal-insecticide-fungicide-and-rodenticide-act
77. FDA U.S. Food & Drug Administration. FDA's Approach to Regulation of Nanotechnology Products. [Consultado 2018 Septiembre 06]. Disponible en:https://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/nanotechnology/ucm301114.htm
78. ECHA European Chemicals Agency. Nanomaterials. [Consultado 2018 Septiembre 06]. Disponible en: https://echa.europa.eu/regulations/nanomaterials
79. ANSES Agencia Nacional de Seguridad Sanitaria, Alimentación, Medio Ambiente y Trabajo. Declaración de Nanomateriales. [Consultado 2018 Septiembre 07]. Disponible en: https://www.r-nano.fr/?locale=en
80. Federal Ministry of Education and Research. High Tech Strategy. Action Plan Nanotechnology 2015. [Consultado 2018 Septiembre 07]. Disponible en: https://www.lai.fu-berlin.de/homepages/nitsch/publikationen/Germany_ActionPlanNanotechnology_2015.pdf
81. Federal Ministry of Education and Research. The New High Tech Strategy. Action Plan Nanotechnology 2020. [Consultado 2018 Septiembre 07]. Disponible en: https://www.bmbf.de/pub/Action_Plan_Nanotechnology.pdf
82. Key Laborartory for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety. Chinese Academy of Sciences. [Consultado 2018 Septiembre 07]. Disponible en: http://english.nanosafety.cas.cn/au/intro/
83. Chunli Bai. Ascent of Nanoscience in China. *Science* 2005; 309(5731): 61-63.
84. Ji Hyun Lee, Jun Yeob Lee, and Il Je Yu. Developing Korean Standard for Nanomaterial Exposure Assessment. *Toxicol Res*. 2011; 27(2): 53–60.
85. Center for Research and Development Strategy. Japan Science and Technology Agency. Nanotechnology and Materials R&D in Japan (2018): An Overview and Analysis. [Consultado 2018 Septiembre 07]. Disponible en: https://www.jst.go.jp/crds/en/
86. Kessler R. Nanopartículas modificadas en productos de consumo: Cómo entender un nuevo ingrediente. Salud Pública de México 2014;54(1):79-86.
87. Foladori G, Arteaga E, Zagayo E, Appelbaum R, Robles-Belmont E, Villa LL, Parker R, Leos. La Política Pública de Nanotecnología en México. *Revista Iberoamericana de Ciencia, Tecnología y Sociedad* 2017; 12(34): 51-64.
88. Palacios Hernández, Teresa. Regulación en el uso de la nanotecnología aplicada a la salud en México: situación actual y perspectivas. UDLAP 2017. [Consultado 2018 Diciembre 01]. Disponible en: https://cegresados.udlap.mx/regulacion-en-el-uso-de-la-nanotecnologia-aplicada-a-la-salud-en-mexico-situacion-actual-y-perspectivas/
89. Suazo Debernardi, Blanca. "Nanotecnología en México". GestioPolis. marzo 26, 2018. [Consultado el 13 de Septiembre de 2018]. Disponible en: https://www.gestiopolis.com/nanotecnologia-en-mexico/
90. Centro de Investigación en Materiales Avanzados S.C. Diagnóstico y Prospectiva de la Nanotecnología en México. Secretaría de Economía 2008. [Consultado 2018 Noviembre 10]. Disponible en: http://www.nanored.org.mx/documentos/diagnostico%20y%20prospectiva%20nanotecnologia%20en%20mexico.pdf

Revista Médica MD

2019 10(3):229-234pp
Publicado en línea 01 de febrero, 2019;
www.revistamedicamd.com

Aspectos históricos del consentimiento informado y su aplicación actual

Pérez-Cano Héctor Javier y Cesar-Moreno Brenda Magaly.

Autor para correspondencia

Héctor Javier Pérez Cano, Centro de Investigación Biomédica, Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P., Ezequiel Montes No 135, Col. Tabacalera, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06030, México, D.F.
Teléfono: 5128 1140 Ext 438 Contacto al correo electrónico: drhectorpc@hotmail.com

Palabras clave: Consentimiento, derechos humanos, ética médica, investigación, voluntariedad.
Keywords: Consent, human rights, investigation,m ethics, willfulness.

REVISTA MÉDICA MD, Año 10, número 2, noviembre 2018 - enero 2019, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número: Comité Editorial de la Revista Médica MD, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 31 de enero de 2019.

Aspectos históricos del consentimiento informado y su aplicación actual

Pérez-Cano HJ, Cesar-Moreno BM

Resumen

En el año 2006, el Dr. Miguel Martell escribió una carta editorial titulada "La investigación clínica: una herramienta necesaria" en la cual destacó la importancia de la agrupación de datos con el fin de dar al paciente un tratamiento adecuado y obtener la mejor respuesta.

Actualmente la ciencia pone en primer lugar la seguridad del paciente antes que la obtención de un resultado científico. Se han generado códigos de ética en los que se involucra de manera obligatoria el consentimiento informado por lo que es importante que, las personas dedicadas a la investigación, tengan el conocimiento histórico del surgimiento del consentimiento informado como una herramienta obligatoria. En el presente artículo se presenta la evolución histórica de este documento y su papel en las ciencias clínicas

Palabras clave: ***Consentimiento, derechos humanos, ética médica, investigación, voluntariedad.***

Historical aspects of informed consent and its current application

Abstract

In 2006, Dr. Miguel Martell wrote an editorial letter entitled" Clinical research: a necessary tool "in which he highlighted the importance of obtaining data in order to give the patient an adequate treatment and obtain the best answer.

Currently science puts first the safety of the patient before obtaining a scientific result. Codes of ethics have been generated in which informed consent is compulsorily involved, so it is important that people engaged in research have historical knowledge of the emergence of informed consent as a mandatory tool. In this article we present the historical evolution of this document and its role in clinical sciences.

Key words: *Consent, human rights, investigation, ethics, willfulness.*

Centro de Investigación Biomédica, Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

Autor para correspondencia
Héctor Javier Pérez Cano, Centro de Investigación Biomédica, Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P., Ezequiel Montes No 135, Col. Tabacalera, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06030, México, D.F. Teléfono: 5128 1140 Ext 438
Contacto al correo electrónico: drhectorpc@hotmail.com

Introducción

En el año 2006, el Dr. Miguel Martell escribió una carta editorial titulada "La investigación clínica: una herramienta necesaria" en la cual destaca la importancia de la agrupación de datos con el fin de dar al paciente un tratamiento adecuado y obtener la mejor respuesta, haciendo referencia a la necesidad de la investigación clínica.[1] La investigación clínica es una herramienta necesaria, siempre y cuando el paciente esté enterado del procedimiento que se va a realizar, saber los pros y contras del estudio y además que sus derechos sean respetados, sin embargo; esto no siempre ha sido así en la historia de la medicina. En algunas épocas se interesaban más por la perspectiva médica que por los resultados positivos o negativos para el paciente. Con el tiempo se generó el concepto de consentimiento informado, pero tuvieron que pasar hechos violentos, vergonzosos y desastrosos acompañados de una actitud antiética que lejos de hacer avanzar a la ciencia la transformaba en una tirana.[2,3] Actualmente la ciencia pone en primer lugar la seguridad del paciente antes que la obtención de un resultado científico. Se han generado códigos de ética en los que se involucra de manera obligatoria el consentimiento informado, por ello consideramos importante que las personas dedicadas a la investigación, cuyos experimentos se relacionan con humanos, tengan el conocimiento histórico del surgimiento del consentimiento informado como una herramienta obligatoria.[4]

El consentimiento informado es un proceso en el que una persona acepta participar en una investigación, conociendo los riesgos, beneficios, consecuencias o problemas que se puedan presentar durante el desarrollo de la misma, y es uno de los aspectos más importantes dentro de la investigación científica, debido a que miles de personas han sido violentadas, intimidadas o coaccionadas al ser sometidas contra su voluntad a proyectos de investigación científica.[3]

La preocupación por los aspectos éticos de la investigación surge debido a los experimentos humanos que realizó el régimen nazi en Alemania durante la segunda guerra mundial en los campos de concentración. Estos experimentos violaban totalmente los derechos humanos ya que no sólo se realizaban en contra de la voluntad de las personas, sino que además se llevaban a cabo sin la menor preocupación por los sufrimientos, daños y muertes que provocaban, lo peor era que muchos de los experimentos no generaban conocimientos relevantes para la ciencia (Figura 1). Haciendo un pequeño recuento histórico podemos señalar algunos acontecimientos importantes que dieron origen a la aplicación del consentimiento informado.[5] El objetivo del presente trabajo es dar a conocer la importancia del uso del consentimiento informado.

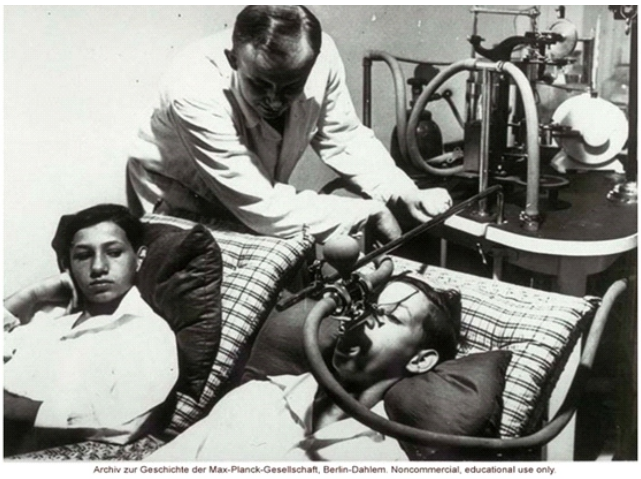

Archiv zur Geschichte der Max-Planck-Gesellschaft, Berlin-Dahlem. Noncommercial, educational use only.

Figura 1. Dr. Josef Mengele, conocido como "El ángel de la muerte", fue un médico alemán y capitán de las SS que trabajaba en el campo de concentración Nazi en Auschwitz-Birkenau. Realizó una gran cantidad de crueles experimentos, principalmente con gemelos.

Figura 2. Código de Hammurabi tallado en un bloque de basalto de 2.5m de altura por 1.9m de ancho. El objetivo de este código era homogenizar jurídicamente el reino de Hammurabi.

1700 a. c. Código de Hammurabi. Un bloque de diorita descubierto por M. J. Morgan en el montículo de la acrópolis de Susa en los comienzos del siglo XX. El rey Hammurabi reinó Babilonia durante 43 años utilizando este código, el cual, es una colección de leyes administrativas que regulaba distintos aspectos de la sociedad. Constaba de 282 leyes, 25 hablan de la práctica de 3 profesiones: médicos, arquitectos y constructores de barcos. Se habla sobre remuneraciones y castigos de la cirugía en las diferentes clases sociales, por ejemplo, una ley dicta que "si un médico hace incisión profunda en un hombre con bisturí de bronce y le provoca la muerte, o si le abre la sien a un hombre con bisturí de bronce y deja tuerto al hombre, que le corten la mano", pero en otro apartado señala que "si un médico hace incisión profunda en un hombre con bisturí de bronce y le salva la vida, o si le abre la sien a un hombre con bisturí de bronce y le salva un ojo ", será remunerado. Para el médico que no operaba no había leyes que lo rigieran en su actuar profesional (Figura 2).[6]

450 a. c. Juramento Hipocrático. Es considerado como una de las principales fuentes de la ética médica universal, es el ideal del comportamiento médico, sus puntos principales son: proteger al paciente y librarlo de la enfermedad, conservar y promover la buena reputación del acto médico y actuar siempre en beneficio del paciente.[7]

1773 se escribe la Declaración de Filadelfia. Se presentan los primeros antecedentes del derecho a la decisión terapéutica y del consentimiento por parte de los pacientes. En esta declaración se establece "el derecho de las personas a

la vida, a la libertad y a la propiedad"[8]

1803 se escribe Ética Médica. El Dr. Thomas Percival, quien logro la fundación de setenta hospitales, los cuales eran atendidos por voluntarios, fue invitado en 1791 por el director de la Royal Manchester Infirmary a preparar un proyecto de conducta profesional en hospitales e instituciones, trabajo que concluyó en 1803 conocido como Ética médica, expresando en éste que el médico se debe asegurar que el paciente y los familiares reciban la información adecuada sobre el estado de salud del enfermo, de tal forma que protejan de esta manera sus intereses.[9]

En 1905 en el juicio Mohr contra Williams un tribunal norteamericano, falló en favor de Anna Mohr, quien luego de autorizar la intervención quirúrgica en su oreja derecha, fue operada en la izquierda sin importar que en el curso de la operación el médico tratante hubiera determinado que la oreja izquierda se debía intervenir primero. La señora Mohr tuvo pérdida de su capacidad auditiva, lo que hizo que el tribunal no sólo condenara al doctor Williams por agresión, sino que además sentenciara que ningún médico podía violar la integridad corporal del paciente sin mediar su consentimiento, en virtud de que el principal y máximo derecho de todo individuo era el derecho sobre sí mismo.[10]

En 1906 el juicio Pratt contra Davis contribuyó a la defensa de los derechos del paciente, también ocurrió en Estados Unidos, un juez rechazó el alegato de un médico, quien sostenía que su paciente una vez bajo su cuidado estaba obligada a aceptar el procedimiento que él decidiera aplicar, en este caso se trataba de la extirpación del útero sin autorización expresa ni conocimiento por parte de la paciente. El Dr. Davis fue condenado por agresión.[10]

1914 Schloendorff contra la Society of New York Hospitals. Este hecho ocurrió en el Tribunal de Nueva York, una de las sentencias jurídicas emblemáticas con relación a este tema. Una paciente a quien le fue extirpado un tumor fibroso del abdomen; era una operación diagnóstica (una laparotomía exploratoria), previamente la paciente había rechazado la extirpación del tumor. El fallo fue a favor de la paciente y se estableció que todo ser humano en edad adulta y en su sano juicio tiene derecho a determinar lo que se debe hacer con su cuerpo. El cirujano que realice una operación sin el consentimiento del enfermo comete una agresión por cuyos daños es responsable.[10]

1931 consentimiento de pacientes para experimentación. En Alemania, se asentaron las bases de jurisprudencia al establecer que, los médicos tienen la obligación de obtener el consentimiento de los pacientes para realizar experimentos científicos con ellos, sin embargo, algunos médicos pertenecientes al partido nacionalsocialista y seguidores de Hitler, durante la segunda guerra mundial, lo ignoraron por completo en su praxis profesional, especialmente con prisioneros de campos de concentración.[3]

1947. Consentimiento voluntario. A raíz de los crímenes

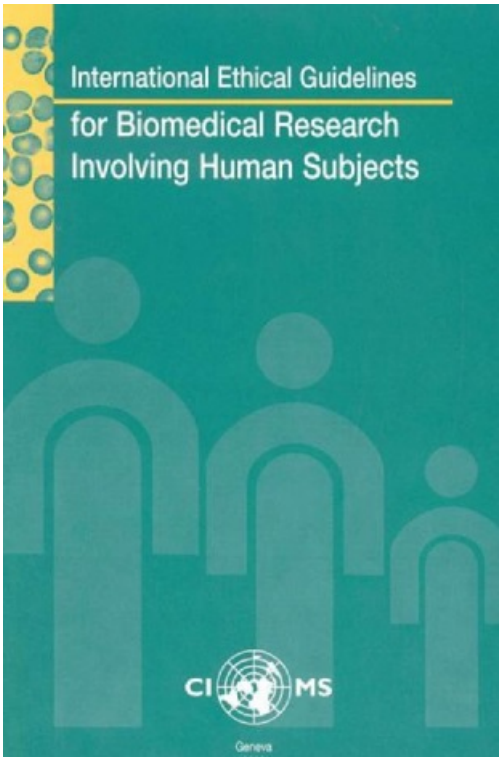


Figura 3. Guías éticas internacionales ISBN 92 9036 075 5. Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, CIOMS por sus siglas en inglés Council for International Organizations of Medical Sciences.

cometidos en los campos de concentración de la Alemania nazi se estableció el "consentimiento voluntario". Durante un año (20 de noviembre 1945 al 1 de octubre de 1946) el Tribunal Militar Internacional celebró sesión, evento conocido como los juicios de Nuremberg, y en 1947 se estableció el primer documento sobre procedimientos y reglas internacionales relacionando específicamente la ética médica y los Derechos Humanos. Este documento fue adoptado por las Naciones Unidas en 1948.[4]

1948. Declaración de Ginebra. No es considerado en sí un código de ética, pero se basa en el Juramento Hipocrático, compromete al médico a velar ante todo por la salud del paciente; fue adoptada por la 2ª Asamblea Médica Mundial. En este mismo año surgen las Normas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica Preparado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) rigen la investigación tanto en seres humanos como en animales, junto con la Declaración de los Derechos Humanos (ONU 1948) dando lugar a los Códigos Nacionales de Conducta Ética (Figura 3).[4]

1957. Consentimiento informado. En este año se introduce por primera vez el término "consentimiento informado" en un proceso legal denominado "Caso Salgo contra Leland Stanford Jr. University Board Trustees", en el que como resultado de una aortografía translumbar, el paciente Martín Salgo sufrió una parálisis permanente, razón por la que éste demandó a su médico con el cargo de

negligencia. La Corte determinó que previamente el médico debería haber informado al paciente todo lo relacionado con el procedimiento a realizar y las implicaciones futuras, lo que le hubiera permitido al paciente dar su consentimiento personal en el momento que se le propuso la realización del estudio.[11]

1962. Talidomida, fue lanzada al mercado en 1957 como un eficaz tranquilizante, utilizado para el insomnio, dolores de cabeza, tos y resfriados. También demostró ser un eficaz antiemético por lo que miles de mujeres embarazadas lo consumieron. Después de que nacieran más de 8.000 bebés deformes, a consecuencia de que sus madres habían tomado la talidomida, se estableció un Proyecto de Ley de Derechos del Consumidor el que señala el derecho a la seguridad, el derecho a ser informado, el derecho a elegir y el derecho a ser escuchado.[12]

1964. Declaración de Helsinki. Promulgada por la Asociación Médica Mundial reunidas en Helsinki. Fueron ratificadas y ampliadas en Tokio (1975) y en Manila (1980). Se establecieron los principios éticos que sirven para orientar a los médicos y otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. En este documento se propone como propósito de la investigación en humanos, mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, así como, comprender la etiología y patogenia de las enfermedades, menciona también el otorgamiento del consentimiento informado como necesidad antes de la investigación. Con dichas declaraciones se estableció claramente que las personas no pueden ser un simple medio de instrumento de análisis científico.[13,14]

1972. El caso Canterbury-Spence en el distrito de Columbia, fue uno de los acontecimientos que tuvo influencia en el desarrollo del consentimiento informado. El Sr. Canterbury, quien tuvo una parálisis a consecuencia de una caída en el hospital en donde fue intervenido quirúrgicamente, aún convaleciente fue autorizado a levantarse. Se estableció el consentimiento informado como un derecho legal, con plena reparación jurídica si no se proporcionó adecuadamente al paciente. El tribunal sentenció que la obligación de informar debe ser extendida a riesgos posteriores que pudieran sobrevenir.[15]

2001. Códigos Nacionales de Conducta Ética en México. La Comisión Nacional de Bioética creó el código-guía bioética de conducta profesional en abril de 2001 para regir la conducta de médicos, enfermeras y otros trabajadores de la salud. El punto número 11 de este código-guía dice: La actuación del médico debe apegarse a la Lex Artis solicitando el consentimiento informado de los pacientes o sus familiares, excepto en los casos, como en el transcurso de una cirugía donde se debe tomar una decisión para obtener mejores resultados.[16]

En la actualidad, la comunidad científica, amparada en los derechos humanos, tales como, la inviolabilidad de la vida humana, la libertad, la dignidad, la prohibición de tratos crueles y degradantes, ha logrado realizar investigaciones con seres humanos pero estrictamente dentro de un marco jurídico que no perjudique en forma alguna la vida, la salud y la autodeterminación del sujeto que participa.[10,11,17] Dentro de la investigación científica el consentimiento del paciente es un elemento esencial, el cual debe ser otorgado de forma libre, clara, espontánea, voluntaria y consciente, esto una vez que se le haya informado la naturaleza de la intervención, con sus riesgos y beneficios, debe estar por escrito con una redacción sencilla y comprensible que, en caso de aceptar, el paciente debe firmarlo en presencia de dos testigos. Debe quedar claro que, al rechazar la participación en un protocolo, de ninguna manera se debe negar la atención a la que el paciente tiene derecho.[18,19]

El consentimiento informado se ha convertido en un requisito indispensable de todo protocolo de investigación que involucre seres humanos, como un reconocimiento a la autonomía de las personas, que debe estar por encima de la generación de conocimiento nuevo. Más que la protección del investigador ante eventuales problemas legales, la finalidad es salvaguardar al paciente de abusos o descuidos por parte de los investigadores.[10,11,19]

El proceso de consentimiento informado requiere de cuatro elementos claves[3]:

1. *Información necesaria.* Se debe brindar información acerca de los objetivos, los riesgos y los beneficios, otras alternativas para llegar a los resultados esperados y darle a conocer al sujeto que puede hacer las preguntas necesarias para aclarar sus dudas o que puede retirarse de la intervención cuando así lo desee.

2. *Entendimiento de la información.* La comprensión hace énfasis en el lenguaje en que debe estar escrito el formato de consentimiento, debe ser comprensible con base en las capacidades de entendimiento de cada sujeto. En este sentido, el lenguaje utilizado debe corresponder individualmente al nivel de formación de cada persona, lo que significa que en el mismo proyecto puede haber niveles diferentes de comunicación y uso de lenguaje, acorde igualmente con las creencias y educación de los individuos. En este punto, juega un papel muy importante la sensibilidad y paciencia del investigador durante el proceso de comunicación.

3. *Capacidad para consentir.* Este punto es uno de los más complejos porque está determinado por el criterio médico-legal. Se refiere a la capacidad física, mental y moral que tiene una persona para aceptar o negarse a participar en una investigación otorgando o no su consentimiento. También se considera la protección adicional contra daño o abusos potenciales a quienes tengan una autonomía disminuida.

4. *Voluntariedad.* Queda estrictamente prohibido obligar a una persona a dar su consentimiento, así como cualquier forma de influencia indebida ofreciendo algo a cambio por el consentimiento. La voluntariedad es el elemento más importante del consentimiento informado, con ella se brinda la oportunidad de negarse o manifestar la voluntad de colaborar en un estudio. Admitir el consentimiento de un sujeto que no actúa de forma voluntaria, es ética y legalmente inaceptable.

El consentimiento informado puede ser visto como un requisito burocrático, o como el cumplimiento de un reglamento pasando por alto que este es un requisito

indispensable de protección para el médico y paciente. Desde una perspectiva más profunda, se puede apreciar como la máxima expresión de una relación médico-paciente comprensiva y completa, una declaración de respeto irrestricto a la autonomía, una oportunidad de ofrecer información completa y un compromiso para alcanzar los mejores desenlaces para los enfermos de acuerdo con la particular visión de ellos mismos.[20]

Conclusiones

El consentimiento informado es un proceso necesario que se convierte en una conversación entre el investigador y el sujeto que será parte de un protocolo de investigación, con esto se consigue la protección de ambas partes. El paciente debe otorgar su consentimiento de forma libre, clara, espontánea, voluntaria y consciente una vez que se le haya informado acerca de la intervención a realizar con sus riesgos y beneficios.

La comunidad científica puede realizar investigación científica con seres humanos dentro de un marco jurídico que permita respetar los derechos humanos tales como la libertad, la dignidad y la prohibición de tratos crueles y degradantes. Es un deber de la comunidad científica impulsar la cultura del respeto por los principios de la bioética.

Referencias bibliográficas

1. Martell M. La investigación clínica: "una herramienta necesaria". *Arch Pediatr Urug*. 2006;77(2):87-88
2. Oliva-Linares JE, Bosch-Salado C, Carballo-Martínez R, Fernández-Britto JE. El consentimiento informado, una necesidad de la investigación clínica en seres humanos. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2001;20(2):150-158
3. Mondragón-Barrios L. Consentimiento informado: una praxis dialógica para la investigación. *Rev Invest Clin* 2009;61(1):73-82
4. Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas en sujetos humanos. Organización Panamericana de la Salud. 1996
5. Chavarría O. Declaración de Ginebra. *Arch Pediatr Urug*. 2009;80(1):42 Disponible en: http://www.unizar.es/hant/POA/hammtemas.pdf
6. Iglesias-Benavides JL. El juramento de Hipócrates ¿Aún vive? *Medicina Universitaria*. 2007;9(37):219-230
7. Revilla-Lazarte D, Fuentes-Delgado DJ. La realidad del consentimiento informado en la práctica médica peruana. *Acta Med Per*. 2007;24(3):223-228
8. Fernández de Castro-Peredo H. Ética médica en la literatura del siglo XIX. *Gac Méd Méx*. 2005;141(4):323-334
9. Chuaire L, Sánchez MC. Platón y el consentimiento informado contemporáneo. *Colomb Med*.2007;38:297-300
10. Anaya-Gutierrez J. Consentimiento informado. *Rev Med (Cochabamba)*2008;19(29):35-42
11. Chávez Viamontes JA, Quiñones-Hernández J, Bernárdez-Hernández O. Talidomida, contextos históricos y éticos. *Rev Hum Med* [revista en internet] 2009;9(3).
12. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios Éticos para las Investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 48ª Asamblea General, Somerwest, Sudáfrica, octubre de 1996 y la 52 Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre del 2000.
13. Johnson BA, James AE Jr. The radiologist and informed consent: a review, comments and proposals. *Curr Probl Diagn Radiol*. 1979;8(6):1-19.
14. Pentón GV, Véliz ÄZ, Prado LB, Mary HL. La ética y la bioética. Bases del consentimiento informado en Ortodoncia: modelos de diagnóstico y evaluación. *MediSur* [revista en la Internet]. 2009 Dic [citado 2014 Nov 10];7(6):42-51.
15. Simon Lorda P, Concheiro Carro L. El consentimiento informado, Teoría y Práctica. *Med Clin* (Barc) 1993;100:659-63; 101 174-82.
16. Fernández LD, Soberanes GE, Díaz JE. Consentimiento informado en medicina. *Acta Médica Grupo Angeles*. 2005;3(1):58-61
17. Lifshitz-Guinzberg A. Consentimiento informado, más que una autorización para la investigación. *Cir Cir* 2005; 73(1):1-2
18. Mondragón Cedeño. Formatos para consentimiento informado. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2002;53(3):227-254
19. Cañete R, Guilhem D, Brito K. Consentimiento informado: algunas consideraciones actuales. *Acta Bioeyhica*. 2012;18(1):121-127
20. Vázquez Guerrero AR, Ramírez Barba EJ, Vázquez Reta JA, Cota Gutiérrez F, Gutiérrez Muñoz JA. Consentimiento informado. ¿Requisito legal o ético?. *Cirujano General*. 2017;39(3):175-182.

Revista Médica MD

2019 10(3):235-239pp
Publicado en línea 01 de abril, 2019;
www.revistamedicamd.com

Hemorragia retromolar por malformación arteriovenosa en el embarazo

Yamamoto-Ramos Masao, Campos-Coy Mario Alberto, Villarreal-del Bosque Natalia, Argueta-Ruíz Rocío del Carmen y Sada-Treviño Miguel Antonio.

Autor para correspondencia

Masao Yamamoto Ramos. Departamento de Radiología e Imagen Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". UANL. Monterrey, Nuevo León.
Domicilio: Madero y Gonzalitos s/n Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, C.P. 64460
Contacto al correo electrónico: myamamotor@hotmail.com
Teléfono celular: 5576728242

Palabras clave: Anomalías vasculares, complicaciones, diagnóstico, embarazo, sangrado.
Keywords: Bleeding, complications, diagnosis, pregnancy, vascular anomalies.

REVISTA MÉDICA MD, Año 10, número 3, febrero - abril 2019, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número: Comité Editorial de la Revista Médica MD, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 30 de abril de 2019.

Hemorragia retromolar por malformación arteriovenosa en el embarazo

Yamamoto-Ramos M, Campos-Coy MA, Villarreal-del Bosque N, Argueta-Ruíz RC, Sada-Treviño MA.

Resumen

Las anomalías vasculares abarcan un campo amplio de tumoraciones blandas que afectan al 0.5% de la población. La Sociedad Internacional del Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA, por sus siglas en inglés) las divide en tumores y malformaciones vasculares debidas a su naturaleza biológica; los tumores vasculares son originados por una proliferación excesiva celular y las malformaciones vasculares son producto de la disembriogénesis de sus vasos y poseen endotelio normal. El abordaje inicial es mediante ultrasonido. La resonancia magnética evalúa la angioarquitectura y permite la planeación terapéutica requiriendo complemento mediante angiotomografía que valora principalmente la erosión ósea; en caso de dudas la angiografía permite descartar aneurismas, estenosis venosas o angiopatía por hiperflujo, siendo su papel fundamental terapéutico. Presentamos el caso de una mujer con malformación vascular que acudió a nuestro hospital por sangrado intermitente retromolar posterior a retiro de órgano dental, con énfasis en su abordaje diagnóstico y manejo.

Palabras clave: *Anomalías vasculares, complicaciones, diagnóstico, embarazo, sangrado.*

Retromolar hemorrhage due to arteriovenous malformation in pregnancy

Abstract

The vascular anomalies include a wide field of soft tumors that affect 0.5% of the population. The International Society for the Study of Vascular Abnormalities (ISSVA) divides this pathology in tumors and vascular malformations due to their biological nature; Vascular tumors are caused by an excessive cellular proliferation and vascular malformations that are the product of the disembryogenesis of their vessels and pose endothelium normal. The initial approach is through ultrasound, the MRI evaluates the angioarchitecture and allows the therapeutic planning requiring to complement by angio CT that assesses bone erosion; In case of doubt, angiography allows us to rule out aneurysms, venous stenosis or hyper flow angiopathy being its fundamental therapeutic role. We present the case of a vascular malformation that comes to our hospital due to intermittent retromolar bleeding after a dental organ removal, with emphasis in the diagnostic approach and management.

Key words: *Bleeding, complications, diagnosis, pregnancy, vascular anomalies.*

Departamento de Radiología e Imagen Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". UANL. Monterrey, Nuevo León.

Autor para correspondencia
Masao Yamamoto Ramos. Departamento de Radiología e Imagen Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". UANL. Monterrey, Nuevo León.
Domicilio: Madero y Gonzalitos s/n Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, C.P. 64460
Contacto al correo electrónico: myamamotor@hotmail.com
Teléfono celular: 5576728242

Introducción

Las anomalías vasculares abarcan un campo amplio de tumoraciones blandas poco frecuentes que afectan al 0.5% de la población. La gran mayoría de los términos que las clasifican tienden a la confusión. En 2011 Hassanein y Mulliken encontraron que el 71.3% (228 de 320) de las publicaciones usaban el término incorrecto.[1] Desde 1996 hasta el 2014 la Sociedad Internacional del Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA, por sus siglas en inglés) las dividió en tumores y malformaciones vasculares debido a su comportamiento clínico y naturaleza biológica. Los tumores vasculares son originados por una proliferación celular excesiva y en la gran mayoría de los casos no se encuentran desde el nacimiento, mientras que las malformaciones vasculares son lesiones congénitas producto de la disembriogénesis en sus vasos con presencia de endotelio normal y debut en el embarazo o la pubertad.[10]

Las anomalías vasculares se dividen en relación con si poseen efecto de masa o y debido a sus vasos predominantes: arterias, venas, capilares o linfáticos.[5,11]

Presentación de caso

Se trató de paciente femenino de 21 años, que inició padecimiento hace 8 años caracterizado por tumoración submandibular izquierda con aumento de tamaño durante el primer embarazo y el actual, asociada a dolor pulsátil en dicha región de 7/10 EVA y sangrado retromolar intermitente de 7 meses de evolución posterior a extracción del tercer molar inferior izquierdo, por lo que acude a consulta del servicio de urgencias.

En la exploración física se palpa tumoración blanda, móvil con frémito. A la valoración de la cavidad bucal se identifica sangrado retromolar intermitente; se solicitó ultrasonido de la región que reportó una tumoración heterogénea a expensas de múltiples imágenes serpiginosas con flujo a la exploración Doppler color, presentó patrón venoso fásico y velocidades de hasta 50 cm/s así como patrón espectral arterial de hasta 317 cm/s en arteria dominante, llamó la atención en el trígono retromolar izquierdo nido vascular arteriovenoso de mismas características. El sistema carotídeo izquierdo presentó aumento generalizado de sus velocidades de hasta 320 cm/s con patrón turbulento en el origen de la arteria carótida externa ipsilateral dichos cambios hemodinámicos eran originados por la irrigación de la malformación arteriovenosa

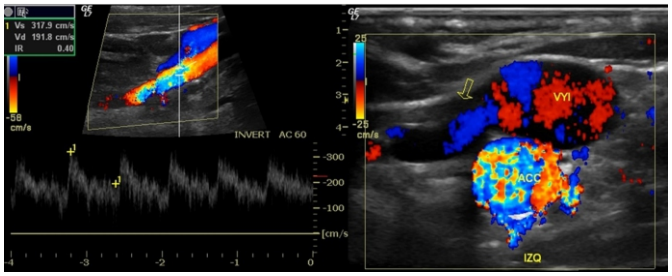


Figura 1. Ultrasonido que demuestra malformación arteriovenosa con drenaje por la vena yugular interna e irrigación por la arteria carótida externa, presentando aumento de sus velocidades (317 cm/s).

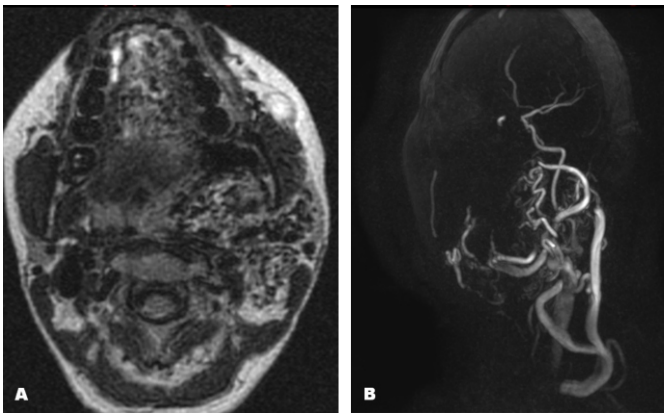


Figura 2. Resonancia magnética A) Anomalía vascular conformada por múltiples vasos con fenómeno de ausencia de señal; B) Imagen coronal 3DTOF, donde se evidencia irrigación por la arteria maxilar interna y drenaje por la vena yugular interna y externa.

la cual depende de la arteria carótida externa (Figura 1).

Con la sospecha de malformación vascular se solicitó resonancia magnética que reporta asimetría facial a expensas de una imagen irregular conformada por múltiples vasos que infiltran las estructuras de los compartimientos suprahioideos izquierdos: sublingual, submandibular, parafaríngeo, parotídeo y masticador a nivel de los músculos pterigoideo interno y externo, con importante fenómeno de ausencia de señal a nivel del trígono retromolar izquierdo asociado a erosión de la cara interna de la mandíbula a expensas de nicho vascular a este nivel, dicha lesión poseía una irrigación principal por la arteria maxilar interna y drenaje por la vena yugular interna y externa ipsilateral (Figura 2).

Durante su estancia presentó aumento del sangrado retromolar, por lo que se procedió a practicar cesárea. Posteriormente se realizó tomografía computarizada para planeación del procedimiento terapéutico. El cuadro fue manejado con angiografía terapéutica y embolización selectiva de la lesión mediante coils y posterior resección quirúrgica (Figura 3).

Discusión

El diagnóstico correcto es crucial para un tratamiento adecuado, siendo el ultrasonido el estudio inicial; diferencia entre tumores y malformaciones vasculares por sus

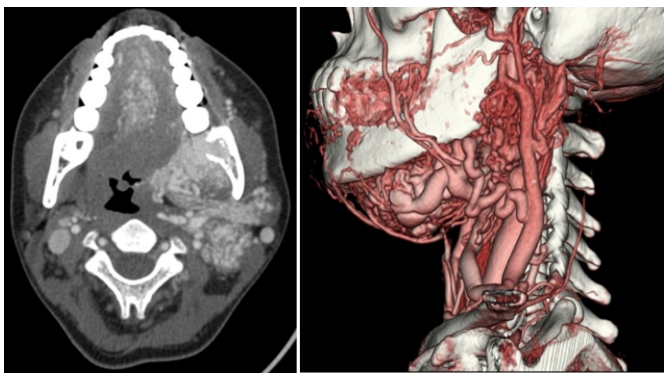


Figura 3. Malformación arteriovenosa que infiltra los compartimientos suprahioideos, con nicho vascular en trígono retromolar condicionando erosión ósea.

características en escala de grises, orientando también sobre los posibles vasos nutricios y venas de drenaje; por las características espectrales se puede diferenciar las estructuras que la componen. Las desventajas son el campo de visión, la baja penetración y que es operador dependiente.[2,3,4]

La tomografía computarizada contrastada con valoración multiplanar asociada a reconstrucciones en proyección MIP (máxima intensidad de proyección) brinda una excelente resolución anatómica, siendo el método de elección para evaluar la erosión ósea y el nido vascular, su desventaja es que por la radiación ionizante deberá valorarse riesgo-beneficio en pacientes pediátricos y mujeres embarazadas.

La resonancia magnética es el método ideal para su estudio debido a su alta resolución anatómica, permitiendo valorar el involucro de tejidos blandos adyacentes e identificar estructuras arteriales por el fenómeno de ausencia de señal. Puede valorar el flujo en estudios sin contraste mediante la técnica "3D TOF" para analizar estructuras arteriales y venosas mediante "2D TOF". Mediante la administración de contraste se realiza una valoración global de las estructuras vasculares, siendo la desventaja que la mayoría de los niños menores a 5 años deben ser realizados bajo sedación y que no se puede administrar gadolinio en mujeres embarazadas. El protocolo de nuestra institución se realiza mediante adquisiciones con o sin inyección de gadolinio endovenoso y de ser necesario técnicas secuenciales 3D en fase arterial a los (15 segundos), venosa (60 segundos) y tardía (3 minutos).

La angiografía es usada con fines terapéuticos siendo excelente para evaluar el nido vascular.

Anomalías vasculares con flujo arterial. Los diagnósticos diferenciales de las anomalías vasculares con flujo arterial está conformado por las fístulas, malformaciones arteriovenosas y en pacientes pediátricos los hemangiomas infantiles en fase proliferativa.[6,7]

Malformaciones arteriovenosas (MAV). Son lesiones conformadas por múltiples shunts arteriovenosos sin lecho capilar interpuesto, en ocasiones puede ser acompañada de mutaciones en el gen supresor PTEN (*Phosphatase and tensin homologue*) condicionando un comportamiento más agresivo con tendencia a la malignidad y mayor recidiva posterior al tratamiento, así como asociación con cáncer de mama, tiroides y endometrio, así como malformaciones venosas intracraneales.

Las mutaciones en el gen RASA1 (gen angiogénico) se asocia al síndrome de Parkes Weber (combinación de una MVC con MAV e hipertrofia de la extremidad), neurofibromatosis tipo I -II y malformaciones en la vena de galeno.

Clínica

Se encuentran desde el nacimiento, sin embargo solamente 60% son evidentes al nacer, durante la etapa inicial quiescente son silenciosas e incrementan su tamaño haciéndose evidentes en la adolescencia, tienden a exacerbarse durante la pubertad, embarazo, trombosis, infección, trauma e ingesta de anticonceptivos, si la MAV involucra órganos profundos condiciona sobrecarga cardíaca de las cavidades derechas por aumento de la precarga a expensas de paso de sangre por los shunts arteriovenosos, la complicación más común son las hemorragias severas. A la exploración física se manifiestan como máculas rojizas, pulsátiles, calientes con Thrill asociadas a edema. En ocasiones el rápido tránsito arteriovenoso ocasiona hipertensión venosa condicionando isquemia, ulceraciones y hemorragias cutáneas en estadios tardíos.[9]

Schoninger clasifica su evolución clínica en:

- Estadio I Quiescente o silencioso
- Estadio II Expansivo: Pulsátil con Thrill.
- Estadio III Destructivo: Isquemia, dolor y necrosis.
- Estadio IV Descompensante: Insuficiencia cardíaca derecha.

Cuadro 1. Clasificación ISSVA 2014

Tumores vasculares	Malformaciones vasculares		
	Simples	Combinadas	Síndromes
Benignos: Hemangioma, granuloma piógeno. **Localmente agresivos:** Sarcoma de Kaposi, hemangioendotelioma, etc. **Malignos:** Angiosarcoma, hemangioendotelioma, epiteloide, etc.	Capilares Linfáticas Venosa MAV Fístula AV	CVM, CUM LVM, ClvM CAVM ClavM C: Capilar V: Venosa A: Arterial	*Klippel-Trenaunay-Weber *Cloves *Sturge Weber

Imagenología

El ultrasonido demuestra una lesión mal definida con vasos tortuosos aumentados de tamaño; el tronco arterial de donde nacen los vasos nutricios presenta flujo espectral arterial turbulento con picos sistólicos de alta velocidad superiores a los 150 cm/s con baja resistencia y las venas eferentes dilatación tortuosa y patrón espectral "arterializado". En ocasiones es difícil diferenciar de un hemangioma infantil, si bien puede presentar algunas fístulas arteriovenosas, se identifican como una masa con tejidos blandos entre los vasos.

En resonancia magnética se identifica una masa heterogénea conformada por múltiples vasos nutricios serpentiginosos y venas de drenaje más prominentes que las arterias las cuales presentan fenómeno de ausencia de señal en T1-T2 con realce rápido menor a 20 segundos de las estructuras arteriales y venosas posterior a la administración de contraste y ausencia o discreta cantidad de tejidos blandos intermedios entre ellos; las áreas hiperintensas en T1 corresponden a trombosis, hemorragias o flujo lento.

La angioresonancia evalúa la arquitectura de la malformación y permite la planeación terapéutica requiriendo complemento mediante Angio TAC.

El angiotomografía con reconstrucción 3D y multiplanar con MIP valora la erosión de las estructuras óseas siendo ideal para la valoración del nido malformativo así como las arterias

y venas involucradas.

En caso de dudas específicas para la planeación terapéutica, la angiografía brinda información adicional siendo útil para descartar aneurismas, estenosis venosas o angiopatía por hiperflujo siendo complementario a la valoración por RMN y TAC contrastada.

Diagnóstico diferencial

Fístula arteriovenosa. Comunicación directa entre arterias y venas sin evidencia de vasos displásicos serpentinginosos, algunos pacientes poseen antecedentes de procedimientos quirúrgicos en el lugar de la fistula. A la valoración Doppler color presenta aumento de las velocidades en el sitio de la fistula con arterialización de las estructuras venosas.

Malformación venosa. Masa heterogénea conformada por múltiples vasos compresibles, algunos de ellos con trombosis, se suele asociar a flebolitos, el patrón espectral es continuo, fásico con modificación a la valsalva, pueden llegar a identificarse estructuras arteriales normales en su interior, en la RMN no se evidencia fenómeno de ausencia de señal. En la exploración física presenta disminución de su tamaño con la elevación del área afectada presentando llenado pasivo en declive o con la maniobra de valsalva.

Malformaciones linfáticas. Múltiples imágenes macro o micro quísticas sin evidencia de flujo a la exploración Doppler color o poder, hiperintensas en T2 con escaso realce de las paredes de los vasos linfáticos.

Hemangioma infantil. Lesión focal con efecto de masa y componente intermedio de tejidos blandos entre los vasos, puede llegar a tener patrones espectrales arteriales en la fase proliferativa.

Tratamiento

El tratamiento está orientado hacia la eliminación del nido vascular mediante cirugía y embolización distal transarterial o percutánea. Están contraindicadas las embolizaciones proximales con coils o ligaduras debido a que generan estímulos isquémicos que posteriormente complican la clínica y angioarquitectura de la MAV. [12]

Los agentes embólicos utilizados son cianocrilato y alcohol al 97%. Están contraindicados los agentes transitorios como Gelfoam o micropartículas debido a que la recanalización asociada a mediadores angioproliferativos originados por la isquemia y el fenómeno de reperfusión condicionan recurrencia y deterioro clínico.

La embolización en la gran mayoría de los casos permite controlar la hemorragia, disminuir el volumen vascular y las alteraciones tróficas de la piel, sin embargo el manejo debe ser multidisciplinario con una valoración conjunta con cirugía.

Conclusiones

Las anomalías vasculares abarcan un campo amplio de tumoraciones blandas que afectan al 0.5% de la población. Desde 1996 hasta el 2014 la Sociedad Internacional del Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA) las clasificó debido a su comportamiento clínico y naturaleza biológica. La familiarización con los términos descritos anteriormente permiten al médico radiólogo y clínico la adecuada caracterización para el manejo multidisciplinario de estas patologías mediante su tratamiento quirúrgico e intervencionista.

Referencias bibliográficas

1. Mulliken JB, Fishman SJ, Greene AK. Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature, Hassanein AH, *PlastReconstr Surg.* 2011 Jan;127(1):347-51.
2. Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol* 1997;24 (11):701–710.
3. Enjolras O, Soupre V, Picard A. Classification of superficial vascular anomalies. *Presse Med* 2010; 39:457-64
4. Dubois J, Alison M. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. *PediatrRadiol* 2010;40(6): 895–905.
5. Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HP, Zurakowski D, Mulliken JB. Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis. *Radiology* 2000;214 (3):747–754.
6. Moukaddam H, Pollak J, Haims AH. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. *Skeletal Radiol* 2009;38(6): 535–547.
7. Donnelly LF, Adams DM, Bisset GS 3rd. Vascular malformations and hemangiomas: a practical approach in a multidisciplinary clinic. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(3):597–608.
8. Fayad LM, Hazirolan T, Bluemke D, Mitchell S. Vascular malformations in the extremities: emphasis on MR imaging features that guide treatment options. *Skeletal Radiol* 2006;35(3):127–137.
9. Legiehn GM et al: A Step-by-Step Practical Approach to Imaging Diagnosis and Interventional Radiologic Therapy in Vascular Malformations. *SeminInterventRadiol.* 27(2):209-31, 2010.
10. Wassef M, Vanwijck R, Clapuyt L, Boon L, Magalon G. Vascular tumours and malformations, classification, pathology and imaging. *Ann ChirPlastEsthet* 2006; 51:263-81.
11. Greene AK, Orbach DB. Management of arteriovenous malformations. *ClinPlastSurg* 2011; 38:95-106
12. LucíaFlors, MD Carlos Leiva-Salinas, MD Ismaeel M. Maged, MD, MSc Patrick T. Norton, MD, MR Imaging of Soft-Tissue Vascular Malformations: Diagnosis, Classification, and Therapy Follow-up 2014; 1321-1340.
13. Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *PediatrRadiol* 1999;29 (12):879–893.

Revista Médica MD

2019 10(3):240-244pp
Publicado en línea 01 de febrero, 2019;
www.revistamedicamd.com

Gliosarcoma primario, una variante inusual del glioblastoma

Jiménez-Manrique Marco Antonio, Quillo-Olvera Diego, Ramírez-Aguilar Ricardo y Quillo-Olvera Javier.

Autor para correspondencia

Marco Antonio Jiménez Manrique, Servicio de Neurocirugía. ISSSTE. HRVGF. Zapopan Jalisco, México. Dirección: Calle 5 de mayo. No. 81 C. Colonia Zapopan, Centro. Contacto al correo electrónico: dr.jimenezmanrique@gmail.com.

Palabras clave: Glioma; Gliosarcoma; Neoplasias; Neoplasias neuroepiteliales; Tumores Neuroectodermicos.
Keywords: Glioma, Gliosarcoma, Neoplasms, Neoplasms neuroepithelial, neuroectodermal tumors.

REVISTA MÉDICA MD, Año 10, número 2, noviembre 2018 - enero 2019, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número: Comité Editorial de la Revista Médica MD, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 31 de enero de 2019.

Gliosarcoma primario, una variante inusual del glioblastoma

Jiménez-Manrique Marco Antonioa, Quillo-Olvera Diego[a], Ramírez-Aguilar Ricardo[b], Quillo-Olvera Javier[c]

Resumen

El gliosarcoma es un tumor inusual del SNC, de baja incidencia, formado por un patrón bifásico de células gliales y elementos mesenquimales malignos. Es considerado una variante de glioblastoma y su incidencia es mayor en hombres 1.8-3:1-1,4; representa el 2 % de todos los glioblastomas. La localización más frecuente es supratentorial especialmente en el lóbulo temporal. El diagnóstico debe ser oportuno con apoyo de inmunohistoquímica, así como de un manejo quirúrgico temprano seguido de quimioterapia y radioterpia para mejorar la calidad de vida del paciente a pesar de tener una sobrevida corta.

Presentamos el caso de un paciente masculino de 47 años, el cual fue sometido a tratamiento quirúrgico, realizándo una craneotomía fronto-temporal izquierda y obteniendo resultado por estudio histopatológico y de inmunohistoquímica gliosarcoma.

Palabras clave: ***Glioma; Gliosarcoma; Neoplasias; Neoplasias neuroepiteliales; Tumores Neuroectodermicos.***

Primary gliosarcoma, an unusual variant of glioblastoma

Abstract

Gliosarcoma is an unusual tumor of the central nervous system, of low incidence, formed by a biphasic pattern by glial cells and malignant mesenchymal elements. It is considered a variant of glioblastoma and its incidence is higher in men 1.8-3: 1-1.4; represents 2% of all glioblastomas. The most frequent location is supratentorial, especially in the temporal lobe. The diagnosis should be timely with the support of immunohistochemistry as well as early surgical management with subsequent chemotherapy and radiation to improve the quality of life of the patient despite having a short survival.

We present the case of a 47-year-old male patient, who underwent surgical treatment, performing a left fronto-temporal craniotomy and obtaining a result by histopathological and immunohistochemical study of gliosarcoma.

Key words: *Glioma, Gliosarcoma, Neoplasms, Neoplasms neuroepithelial, neuroectodermal tumors.*

a. Servicio de Neurocirugía, Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías" ISSSTE, Zapopan Jalisco, México.
b. Servicio de Neurocirugía, Hospital General Balbuena. Ciudad de México, México.
c. Neurocirugía y Cirugía de Columna Mínimamente Invasiva, Brain and Spine Care, Hospital Star Médica, Querétaro, Querétaro, México.

Autor para correspondencia
Marco Antonio Jiménez Manrique, Servicio de Neurocirugía. ISSSTE. HRVGF. Zapopan Jalisco, México.
Dirección: Calle 5 de mayo. No. 81 C. Colonia Zapopan, Centro.
Contacto al correo electrónico: dr.jimenezmanrique@gmail.com.

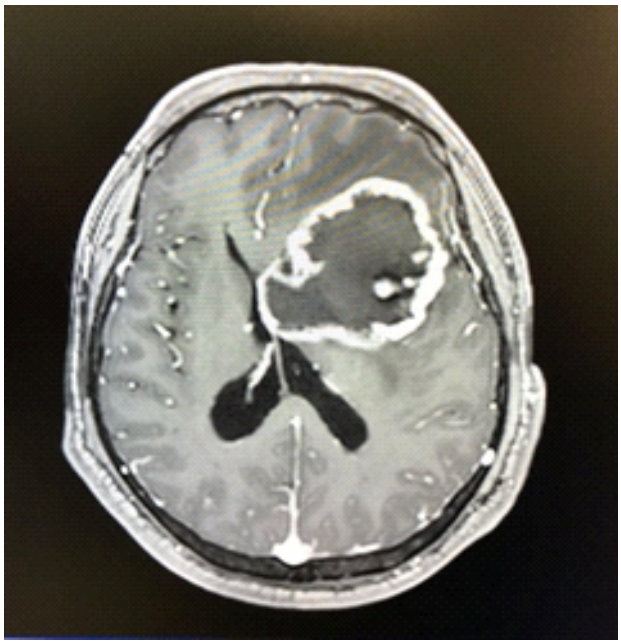


Figura 1. Imagen por resonancia magnética de cráneo ponderada en secuencia T1 activada con gadolinio en corte axial, la cual demuestra una lesión heterogénea bien circunscrita con centro hipointenso y reforzamiento periférico a nivel del lóbulo frontal izquierdo.

Introducción

El gliosarcoma es un tumor raro del Sistema Nervioso Central (SNC), de baja incidencia, conformado por un patrón bifásico de células gliales y elementos mesenquimales malignos. Históricamente reportado por primera vez en 1895 por *Strobe* y popularizado por *Feigen* y *Gross* en 1955.[1,2] La presentación del gliosarcoma se encuentra entre la cuarta y sexta década de la vida afectando mayormente a los hombres en una relación de 1.8/1, constituyen aproximadamente el 2% de todos los glioblastomas y el 0.59-0.76% de los tumores cerebrales en adultos.[3] Se presenta el caso de un masculino de 47 años con diagnostico de gliosarcoma corroborado por histopatología y se realiza una revisión de la literatura.

Presentación de caso

Masculino de 47 años con un cuadro clínico de dos semanas de evolución caracterizado por cefalea progresiva, predominio nocturno, con una intensidad de (Escala visual análoga) EVA 8-10 pts. Clínicamente el paciente se encontraba con desorientación, somnoliento, afasia motora, pupilas reactivas 3mm, nervios craneales con edema de papila bilateral, resto sin alteraciones, hemiparesia derecha 4/5 proporcional, hiperreflexia derecha, Babinski derecho. Se realiza imagen por resonancia magnética simple y activada con gadolinio la cual mostró una lesión heterogénea en región frontal izquierda con centro hipointenso, con captación de contraste periférico, edema perilesional y efecto de masa condicionando colapso de sistema ventricular, y desplazamiento de estructuras de línea media de forma contralateral (Figura 1).

Se sometió a manejo quirúrgico, realizándose una incisión curvilínea, craneotomía fronto-temporal izquierda, durotomía en forma de C, y se realiza bajo visión microscópica disección en el giro frontal medio localizándose a 1.5 cm de la corteza cerebral una lesión de aspecto sólida de color violácea (Figura 2), bien delimitada, con plano de disección aracnoidea, extendiéndose hasta la pared lateral del ventrículo izquierdo, resecándola de forma subtotal por riesgo de afección a área motora. Se corrobora hemostasia, cierre de duramadre a sello y recolocación de colgajo óseo sin complicaciones. Se envía estudio histopatológico con resultado de lesión neoplásica maligna bifásica glial y sarcomatosa (Figura 3) obteniendo marcadores de inmunohistoquímica positivo para IDH1, IDH2, PAGF, Ki67, EGFR, compatible con gliosarcoma.

Se realizó estudio de tomografía de cráneo contrastado, observándose una resección aproximada de 95% de la lesión (Figura 4). El paciente evoluciona satisfactoriamente con un Glasgow de 15 puntos, mejoría en lenguaje y persistiendo con hemiparesia 4/5, sin déficit agregado. Es egresado a Centro Oncológico para valorar terapia coadyuvante.

Discusión

Genéticamente los gliosarcomas comparten un perfil similar al de los glioblastomas primarios exceptuando la falta de la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico, encontrándose además mutaciones semejantes al tumor

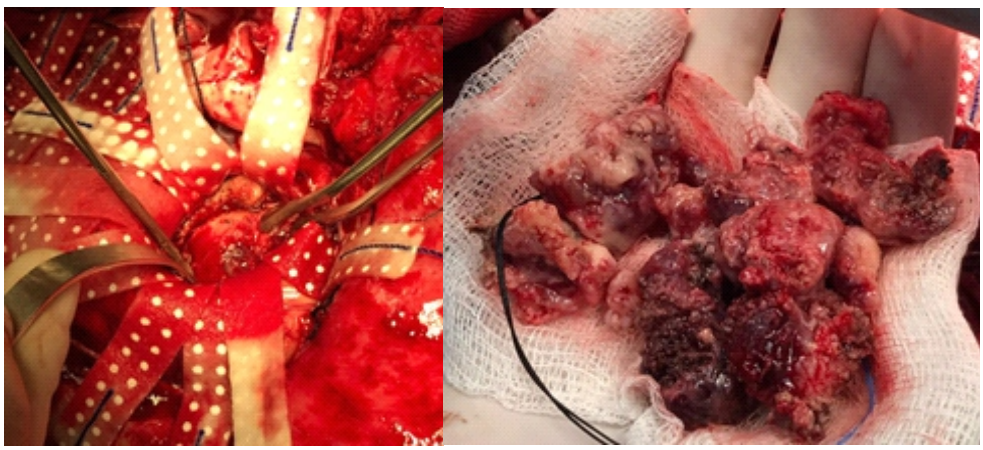


Figura 2. Imagen transoperatoria de la lesión de consistencia blanda y violácea, delimitada por un plano de disección aracnoideo.

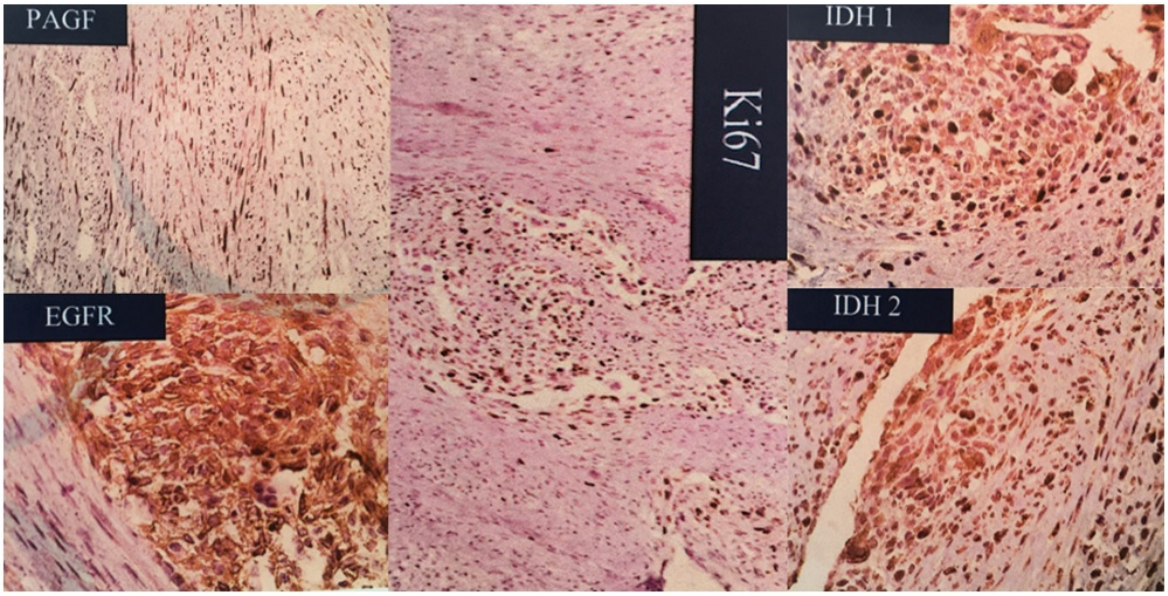


Figura 3. Cortes histológicos de la lesión, marcadores de inmunohistoquímica positivos para IDH1, IDH2, PAGF, Ki67, EGFR confirmándose neoplásica maligna bifásica glial y sarcomatosa.

neuro-ectodermico primitivo, acumulación nuclear del p53, depleción del p16 y amplificación de la cinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4) lo que sugiere un origen monoclonal.[4,5]

Anatomopatológicamente se caracteriza por un patrón de tejido bifásico, con áreas que muestran la diferencias glial y mesenquimal.[6,7] El componente glial cumple con criterios para un glioblastoma multiforme, y el mesenquimal puede presentar orígenes fibroblástico, cartilaginoso, óseo musculo liso, estriado o tejido adiposo. [8]

Clínicamente el paciente se presenta con cefalea, hemiparesia, crisis convulsivas, afasia, deterioro del estado de conciencia, indistinguible a los datos clínicos presentes en un glioblastoma multiforme o tumor intracraneal de rápida expansión. Se localizan supratentorial, casi la mayoría en el lóbulo temporal, pudiéndose localizar en lóbulo frontal y pocos infratentoriales.[8,9] En los hallazgos topográficos se puede observar gran componente necrótico y contraste heterogéneo o lesiones hiperdensas de margen bien definido o realce homogéneo siendo estas semejantes a las de un glioma y menigiomas así como en resonancia magnética lesiones heterogéneas con bordes delimitados o irregulares con edema peri tumoral marcado[10,11] también se han reportado metástasis extra craneales del gliosarcoma 15-30%, afectando al hígado y pulmón, ganglios linfáticos cervicales, bazo, glándulas suprarrenales, riñones, mucosa oral, piel, medula ósea, cráneo, costillas, y columna vertebral.[8,12]

La mutación encontrada del isocitrato dehidrogenasa-1(IDH1) (Tabla 1), p53, receptor del factor de crecimiento

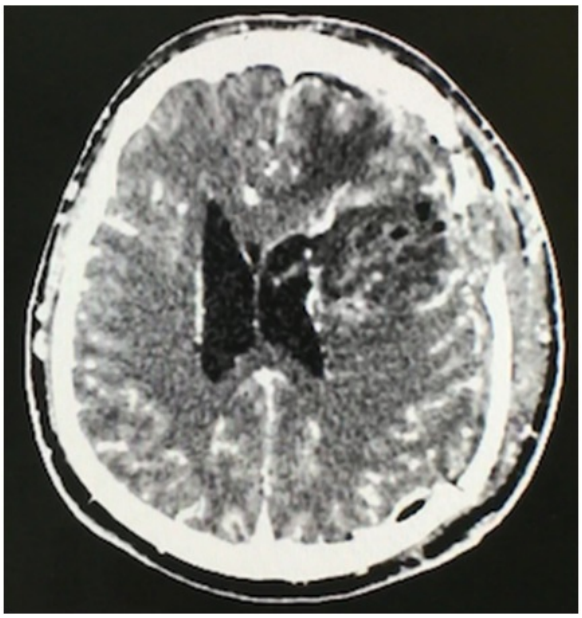


Figura 4. Tomografía de cráneo contrastada postoperatoria, la cual muestra una resección subtotal de la lesión.

Tabla 1. Reporte de gliosarcomas encontrando mutación de IDH-1.[13]

Autor y año	Diseño de estudio	Número de gliosaromas	Gliosarcomas con IDH1 mutado
Romeike et al., 2011 [14]	Reporte de caso	1	1
Vajtai et al., 2012 [15]	Reporte de caso	1	1
Lee et al., 2012 [16]	Retrospectivo	26	2
Hiniker et al., 2013 [17]	Reporte de caso	1	1
Joseph et al., 2013 [18]	Retrospectivo	45	3
Codispoti et al., 2014 [19]	Reporte de caso	1	1

epidérmico (EGFR) son hallazgos evidenciados por la inmunohistoquímica actualmente y el cual se puede encontrar en nuestro paciente, así como los reportes de *Hsieh* en 2016.[13]

El pronóstico es poco alentador para los pacientes con gliosarcoma, se encuentra entre 6 y 14 meses, se requiere un manejo multidisciplinario, llevándose acabo una resección completa seguido de quimioterapia y radioterapia.[8,20,21,22,23,24]

Conclusión

El gliosarcoma es un tumor raro, de baja incidencia altamente agresivo, que puede presentarse con mayor frecuencia en adultos sin embargo existen casos reportados en población pediátrica.[25] No obstante el diagnóstico debe ser oportuno con apoyo de inmunohistoquímica así como de un manejo quirúrgico temprano con posterior quimioterapia y radiación para mejorar la calidad de vida del paciente a pesar de tener una sobrevida corta.

Referencias bibliográficas

1. Stroebe H. Uber Entstehung und Bau der Gehirngliome. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol.* 1895; 18: 405-486.
2. Feigen IH, Gross SW. Sarcoma arising in glioblastoma of the brain. *Am J Pathol.* 1955; 31: 633-653.
3. Reis RM, Leblebicioglu DK, Lopes JM, Kleihues P, Ohgaki H. Genetic Profile of Gliosarcomas. *American Journal of Pathology* 2000; 156, 2: 425-432,.
4. Serratos FF, Herrera SF, Jaimez RJ, García VF, Aguilar GN, Serratos FV, Ramírez SA, Martínez ZA, Espino OJ. Gliosarcoma de fosa posterior. *Arch Neurocien (Mex)* 2006; 11, 2: 136-140,.
5. Boerman RH, Anderl K, Herath J. The glial and mesenchymal elements of gliosarcomas share similar genetic alterations. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 973-981.
6. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993, 3: 255–268.
7. Biernat W, Hegi M, Aguzzi A, Kleihues P: Gliosarcoma: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Edited by P Kleihues, WKCavenee. Lyon, *International Agency for Research on Cancer*, 1997, 27–28.
8. Han SJ, Yang I, Tihan T, Prados MD, Parsa AT. Primary gliosarcoma: Key clinical and pathologic distinctions from glioblastoma with implications as a unique oncologic entity. *J Neurooncol* 2010; 96: 313-320,.
9. Lutterbach J, Guttenberger R, Pagenstecher A (2001) Gliosarcoma: a clinical study. *Radiother Oncol* 61:57–64.
10. Lee Y, Castillo M, Nauert C, Moser RP. Computed tomography of gliosarcoma. *Am J Neuroradiol* 1985; 4: 527–531.
11. Maiuri F, Stella L, Benvenuti D, Giamundo A, Pettinato G. Cerebral gliosarcomas: correlation of computed tomographic findings, surgical aspect, pathological features, and prognosis. *Neurosurgery* 1990; 26: 261–267.
12. Beaumont T, Kupsky WJ, Barger GR, Sloan AE. Glioblastoma with multiple extracranial metastases: case report and review of literature. *J Neurooncol* 2007; 83: 39–46.
13. Hsieh JK, et al. An IDH1-mutated Primary gliosarcoma: case report. *J Neurosurg*. 2016; 1-5.
14. Romeike BFM, Chen Y, Walter J, Petersen I: Diagnostic util- ity of IDH1- and p53-mutation analysis in secondary gliosar- coma. *Clin Neuropathol* 2011; 30: 231–234.
15. Vajtai I, Vassella E, Hewer E, Kappeler A, Reinert MM: Sar- comatous evolution of oligodendroglioma ("oligosarcoma"): confirmatory report of an uncommon pattern of malignant progression in oligodendroglial tumors. *Pathol Res Pract* 2012; 208: 750–755.
16. Lee D, Kang SY, Suh YL, Jeong JY, Lee JI, Nam DH: Clini- copathologic and genomic features of gliosarcomas. *J Neurooncol* 2012; 107:643–650.
17. Hiniker A, Hagenkord JM, Powers MP, Aghi MK, Prados MD, Perry A: Gliosarcoma arising from an oligodendroglioma (oligosarcoma). *Clin Neuropathol* 2013; 32:165–170.
18. Joseph NM, Phillips J, Dahiya S, M Felicella M, Tihan T, Brat DJ, et al: Diagnostic implications of IDH1-R132H and OLIG2 expression patterns in rare and challenging glioblastoma variants. *Mod Pathol* 2013; 26:315–326.
19. Codispoti KET, Mosier S, Ramsey R, Lin MT, Rodriguez FJ: Genetic and pathologic evolution of early secondary gliosarcoma. *Brain Tumor Pathol* 2014; 31: 40–46.
20. Hinojosa AQ, Kosztowski T, Brem H. Malignant Gliomas: Anaplastic Astrocytoma, Glioblastoma Multiforme, Gliosarcoma. In Youmans JR, editors. *Neurological Surgery. Philadelphia: WB Saunders*; 2011:1327-1340.
21. E. E. Pakos, A. C. Goussia, E. J. Pitouli, and P. G. Tsekeris, Primary cerebral gliosarcoma: a case presentation with review of the literature. *Journal of B.U.ON.*, 2004; 9, 4: 481–484.
22. M. Salvati, E. Caroli, A. Raco, F. Giangaspero, R. Delfini, and L. Ferrante, "Gliosarcomas: analysis of 11 cases do two subtypes exist?" *Journal of Neuro-Oncology* 2005; 74, 1: 59–63,.
23. Martin J, Devadoss P, Kannan k, Sundarraj SK. Malignant Pediatric Gliosarcoma Defies General Survival Data. *Case Reports in Medicine* 2014; 1-5.
24. Han SJ, Yang I, Tihan T, Chang SM, Parsa AT. Secondary gliosarcoma: a review of clinical features and pathological diagnosis. *J Neurosurg* 2010; 112: 26-32.
25. Meena US, Sharma S, Chopra S, Jain SK. Gliosarcoma: A rare variant of glioblastoma multiforme in paediatric patient: Case report and review of literatura. *World J Clin Cases* 2016; 16; 4(9): 302-305,.

Revista Médica MD

2019 10(3):245-249pp
Publicado en línea 01 de abril, 2019;
www.revistamedicamd.com

Sarcoma Mieloide, una entidad poco frecuente

Rodríguez-Bautista Eduardo, Méndez-González Aida, Martínez-Coronel Jorge.

Autor para correspondencia

Eduardo Rodríguez Bautista, Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías ISSSTE, Zapopan Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: robe4865@gmail.com.

Palabras clave: diagnóstico, leucemia mieloide aguda, sarcoma ganulocítico, sarcoma mieloide, tratamiento.
Keywords: Acute myeloid leukemia, diagnosis, Granulocytic sarcoma, Myeloid sarcoma, treatment.

REVISTA MÉDICA MD, Año 10, número 3, febrero - abril 2019, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número: Comité Editorial de la Revista Médica MD, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 30 de abril de 2019.

Sarcoma Mieloide, una entidad poco frecuente

Rodríguez-Bautista E[a], Méndez-González A[a], Martínez-Coronel J[b]

Resumen

El sarcoma mieloide (SM), también llamado leucemia mieloide aguda extramedular, tumor mieloide extramedular o sarcoma granulocítico, es una afección neoplásica caracterizada por la aparición de una o más masas tumorales, consistentes en células mieloides inmaduras en un sitio extramedular, se presenta comúnmente en la piel, hueso o ganglios linfáticos, aunque puede aparecer en cualquier parte del cuerpo.
Se presenta el caso de un paciente masculino de 39 años con manifestación clínica cutánea, diaforesis nocturna y fiebre intermitente.
El SM ocurre más frecuentemente en asociación con leucemia mieloide aguda (LMA), se presenta en 2.5 al 9.1% de los casos; cuando se detecta antes de los signos clínicos de leucemia y en asociación con una biopsia de medula ósea normal se describe como SM primario o aislado, esta rara patología tiene una incidencia de 2/1 000 000 en la población adulta, por lo que el diagnóstico clínico y patológico puede llegar a ser un reto.

Palabras clave: ***diagnóstico, Leucemia mieloide aguda, Sarcoma Granulocítico, Sarcoma mieloide, tratamiento.***

Myelod Sarcoma: an uncommon entity

Abstract

Myeloid Sarcoma (MS), also called Acute Extramedullary Myeloid Leukemia, Extramedullary Myeloid Tumor or Granulocytic Sarcoma, is a rare neoplastic condition characterized by the appearance of one or more tumor masses, consisting of immature myeloid cells in an extramedullary site, commonly arising in the skin, bone or lymph nodes, although it can appear anywhere in the body.
We present the case of a 39-year-old male patient with cutaneous clinical manifestation, nocturnal diaphoresis and intermittent fever.
MS occurs more frequently in association with Acute Myeloid Leukemia (AML), affecting 2.5 to 9.1% of these patients; When it is detected before the clinical signs of leukemia and in association with a normal bone marrow biopsy is described as primary or isolated MS, this rare pathology has an incidence of 2/1 000 000 in the adult population, thus, the clinical and pathological diagnosis can be a challenge.

Key words: *Acute myeloid leukemia, diagnosis, Granulocytic sarcoma, Myeloid sarcoma, treatment*

a. Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan Jalisco, México.
b. Servicio de Hematología. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan Jalisco, México

Autor para correspondencia
Eduardo Rodríguez Bautista, Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías ISSSTE, Zapopan Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico:
robe4865@gmail.com.

Introducción

El sarcoma mieloide, también llamado leucemia mieloide aguda extramedular, tumor mieloide extramedular o sarcoma granulocítico, es una afección neoplásica rara caracterizada por la aparición de una o más masas tumorales, consistentes en células mieloides inmaduras en un sitio extramedular, surge comúnmente en la piel, hueso o ganglios linfáticos, aunque puede aparecer en cualquier parte del cuerpo.[1]

La enfermedad extramedular puede explicarse por la habilidad de los blastos de invadir tejidos adyacentes por interacción entre las metaloproteinasas de matriz tipo 9 (MMP-9) y las integrinas 2 en la superficie de los leucocitos, que es requerida para la migración e invasión de las células derivadas en la LMA. El papel de las metaloproteinasas en la invasión de tejidos extramedulares se reafirma por la elevada expresión de MMP-2, la metaloproteinasa de membrana tipo 1 y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2 en la línea celular altamente invasiva.[2-3]

El SM tiene una incidencia de 2/1 000 000 de casos en la población adulta y se presenta con mayor frecuencia asociado a LMA (2.5 al 9.1%); la presentación clínica depende de la ubicación del tumor, los síntomas generalmente ocurren como resultado de un efecto de masa o por la disfunción de un órgano infiltrado localmente. Cuando se detecta antes de los signos clínicos de leucemia y en conjunto con una biopsia de medula ósea normal se describe como SM primario o aislado. Esta presentación es más común en pacientes jóvenes, con un recuento de leucocitos más alto, y con una mayor proporción de LMA con diferenciación monocítica, en comparación con los pacientes con LMA sin sarcoma mieloide.[4]

Debido a que el conocimiento de esta patología se basa principalmente en los informes de casos clínicos y/o contribuciones técnicas, el diagnóstico clínico y patológico del SM puede llegar a ser un reto.[4-5]

Presentación del caso

Se presenta el caso de un paciente masculino de 39 años que como antecedente de importancia refirió tabaquismo durante 21 años a razón de 10 cigarros por día, así como etilismo ocasional sin llegar a la embriaguez. Negó alergias, enfermedades crónico-degenerativas, procedimientos quirúrgicos y transfusionales, consumo de medicamentos y exposición a biomasa o mielotóxicos.

Refirió cuadro clínico de 3 meses de evolución caracterizado por lesiones en piel tipo maculo-papulares y algunos nódulos en tórax y abdomen, no confluentes, ocasionalmente pruriginosas, además de fiebre intermitente cuantificada de hasta 38.5ºC y diaforesis nocturna (Figura 1).

Se realizó biopsia cutánea que reportó Neoplasia tipo Linfoma No Hodgkin de células grandes de núcleo hendido y no hendido de grado Intermedio de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La inmunohistoquímica reportó: CD3 (-), CD4 (+) 100%, CD20 (+) 20% y ki67 (+) en 95% de células, con lo que se realizó diagnóstico de Linfoma cutáneo, tipo micosis fungoide con alto índice de proliferación. Además, mediante tomografía por emisión de positrones (PET CT) se encontró una lesión a nivel de cuello con índice de captación (SUV) de 4.2 en ganglios en segmento II y III de manera bilateral de hasta 17 mm y medula ósea con índice de captación máxima de 3.6.

Figura 1. Lesiones en piel. Se observan lesiones dérmicas maculo-papulares y nodulares en región toracoabdominal.

En los estudios complementarios solo encontramos elevación de los niveles de proteína C reactiva (PCR) 40.4 mg/dl (< 5). Los valores restantes se reportaron normales.

Recibió 3 ciclos de esquema CHOEP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, etopósido, y prednisona) en cada ciclo: 200 mg/m^2 SC en el primero y 100 mg/m^2 SC en 2do y 3er ciclo, el paciente presentó remisión parcial de las lesiones cutáneas, sin embargo en la evaluación mediante tomografía por emisión de positrones de control se encontró alta sospecha de actividad de linfoma en piel de tórax y médula ósea, así como persistencia de ganglios con índice de captación (SUV) max 3.4 en el nivel II bilateral de hasta 12 mm, por lo que se completaron 6 ciclos de misma quimioterapia (CHOEP).

Tres meses posteriores al tratamiento presentó de nueva cuenta lesiones dérmicas en la misma localización anatómica, por lo que se realizó biopsia de estas y se describió una población celular infiltrativa con el siguiente perfil antigénico: CD3+, CD20-, CD30-, CD45+ membranal y citoplasmático, Ki-67 (+) nuclear en el 100% de células tumorales y se realizó diagnóstico de Linfoma no Hodgkin/Leucemia difuso, diferenciado, de células precursoras de alto grado. Adicionalmente se realizó estudio citogenético cuyo resultado fue normal (46 XY) y biopsia de hueso y coagulo de medula osea en la cual se reportó celularidad del 60% con componentes de todas las series hematopoyéticas con relación mieloide:eritroide de 3:1, así como infiltración focal por células pequeñas sugestivas de estirpe linfoide (Figura 2).

Debido a la diferencia en los diagnósticos previos se realizó revisión de los estudios antes realizados, tanto de biopsia de médula ósea como de bloques de piel y se integró el diagnostico de Sarcoma Mieloide, dada su asociación con Leucemia Mieloide Aguda se inició tratamiento de inducción a la remisión con antraciclínico y citarabina en régimen de 3+7, doxorrubicina a 50 mg/m^2 SC por 3 días, previa

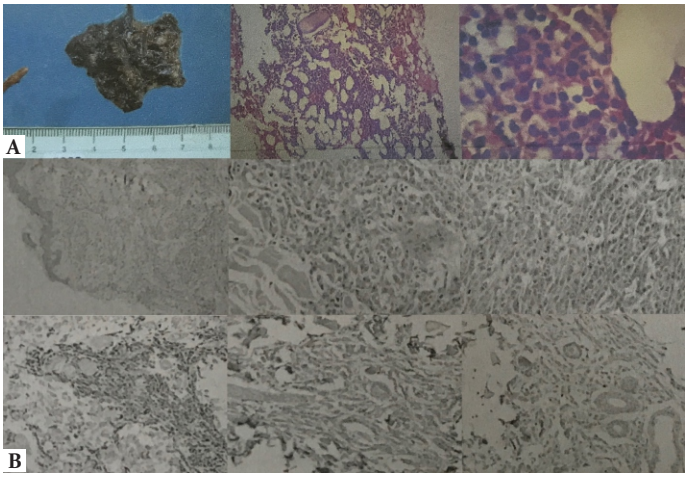


Figura 2. Biopsia de hueso. A. Se observa pieza de biopsia e inmunohistoquímica con infiltración de células hematopoyéticas. B. En columna superior se muestra tinción con hematoxilina-eosina y en columna inferior la tinción antigénica para Cd58, CD56 y Cd3, respectivamente.

aplicación de dexrazoxano y citarabina a 200 mg/m^2 SC/día por 7 días.

En el nadir del primer ciclo 3+7 de quimioterapia se observó remisión de las lesiones dérmicas y presentó cuadro de neumonía. Durante el nadir del segundo ciclo de quimioterapia, presento cefalea intensa en región frontal, acompañado de náusea y diplopía, se realizó punción lumbar que reportó líquido cefalorraquídeo de aspecto turbio, en el citoquímico destacó la presencia de leucocitosis 1662/mm3,con deshidrogenasa láctica de 211 U/L, proteínas de 558.3 mg/dL, en el inmunofenotipo se encontró 97.1% de células malignas compatibles con promonocitos: CD4+, CD5-, CD8-, CD9+, CD16-, CD24-, CD34-, CD38+, CD45+, CD13+, CD14+, CD15-, CD33+, CD35-, CD36+, CD41-, CD 64+.

Se administró triple quimioterapia intratecal y radioterapia (24 Gy en cráneo y 10 Gy en médula espinal) y se continuó con dosis altas de citarabina, al día +10 de éstas el paciente presentó dolor punzante y aumento del perímetro abdominal, por lo que se realizó ultrasonido que evidenció liquido libre en cavidad, mismo que se recolectó para su estudio. El citoquímico de líquido peritoneal reportó proteínas de 4.14 g/dl, deshidrogenasa láctica 8025 U/L, celularidad 5600 leucocitos/mm3 con 75% de células inmaduras.

Posterior a este cuadro el paciente evolucionó tórpidamente, con deterioro progresivo de sus condiciones generales, síndrome de falla medular, insuficiencia respiratoria tipo I y evento de paro cardiorrespiratorio sin respuesta a maniobras de reanimación básica ni avanzada.

Discusión

El conocimiento de esta patología se basa principalmente en los informes de casos clínicos y/o contribuciones técnicas por lo que el diagnóstico clínico y patológico del SM puede llegar a ser un reto. Cualquier infiltrado celular atípico, en cualquier sitio, en particular, pero no exclusivamente, donde haya un historial de neoplasia mieloide, debe hacernos sospechar de SM.

El diagnostico se basa en una combinación de características clínicas, radiográficas y estudios de patología del tejido. A nivel histológico típicamente se observa un infiltrado de células mieloides en diferentes estadios de maduración, exhibiendo cualquier línea ya sea granulocítica o monocítica, similar a la observada en la LMA.[4-5]

La inmunohistoquímica y el Inmunofenotipo son cruciales para un diagnóstico preciso. De acuerdo a la clasificación de la OMS 2008, las tinciones deben incluir esterasa de cloracetato, mieloperoxidasa y esterasa inespecífica. Respecto al inmunofenotipo, generalmente se encuentra positividad para: CD68/KP1, MPO, CD 117, CD 99, CD68/PG-M1, lisozima, CD34, TdT, CD56, CD61, CD30, Glicoforina y CD4.

Los marcadores CD13, CD33, CD117 y MPO son los más comunes en el análisis citométrico en tumores con diferenciación mieloide y CD14, CD163 y CD11c en tumores con diferenciación monoblástica.

Los marcadores de linaje B y T en particular CD20, CD45RO, CD791 y CD3 deben agregarse al panel para excluir otros diagnósticos. El análisis citogenético usualmente se realiza en medula ósea o sangre periférica reportando anormalidades citogenéticas en aproximadamente 50% de los casos, de los cuales en hasta el 35% de los casos se encuentra una translocación del cromosoma 8 t(8;21).[6]

No hay datos consensuados sobre la estrategia de manejo del sarcoma mieloide; la mayoría de lo publicado deriva de estudios retrospectivos de series pequeñas y casos clínicos. El tratamiento depende de la localización del tumor y del momento de su aparición. Los tratamientos locales en los sarcomas aislados parecen insuficientes, ya que en ausencia de tratamiento sistémico estos progresan hacia leucemia aguda en 88-100% de los casos, en comparación a un 42% cuando se administra un tratamiento sistémico, además el tratamiento multimodal muestra una mayor supervivencia global y periodo libre de progresión.[7]

En el tratamiento de inducción a la remisión se utilizan esquemas similares a los utilizados en la leucemia mieloide aguda incluyendo esquemas de idarubicina y citarabina; fludarabina, citarabina, idarubicina y G-CSF (FLAG); ciclofosfamida, citarabina, topotecán y G-CSF (CAT-G); y daunorubicina y citarabina, induciendo remisión completa hasta en el 65% de los pacientes y logrando una sobrevida de 40 meses.[8]

Aunque la radioterapia es efectiva por la alta radiosensibilidad del SM, su eficacia aunada a la quimioterapia es desconocida, algunos estudios reportan un incremento en la supervivencia, sin afectar este indicador a nivel global, así pues, su lugar en la estrategia terapéutica está poco definido. Se ha considerado su uso como tratamiento de consolidación en el sarcoma mieloide aislado, principalmente porque la dosis efectiva es baja, sin probar su superioridad a los esquemas de quimioterapia agresiva sola; por lo que se considera su uso cuando la respuesta a la quimioterapia es inadecuada, cuando existe recurrencia después de trasplante de progenitores hematopoyéticos o cuando se necesita un alivio rápido de síntomas por compresión a una estructura vital. Un régimen de dosis baja de radioterapia de 24 Gy en 12 fracciones puede usarse en mayoría de los pacientes.[7-8-9]

El reciente desarrollo en el análisis molecular ha proporcionado oportunidades para terapias dirigidas, aunque la infrecuencia de la enfermedad y el limitado acceso a los análisis citogenéticos no han permitido el desarrollo de ensayos clínicos. Se han descrito casos en los que se ha utilizado anticuerpos monoclonales humanizados anti CD33, así como el uso de inhibidores de tirosina-kinasa en pacientes con mutaciones de BCR-ABL1, FLT3-ITD y FLP1L1-PDGFRA con resultados prometedores como lo son una remisión de la enfermedad más prolongada así como una respuesta molecular.[4]

El diagnóstico oportuno y el tratamiento sistémico inmediato son esenciales para alcanzar una respuesta óptima, ya que es conocido que el sarcoma mieloide aislado sin tratamiento sistémico casi siempre progresa a LMA (71-100%), asociando el tratamiento sistémico con una mayor sobrevida libre de enfermedad (12 meses), comparada con radioterapia (6 meses) y cirugía (3 meses).[10]

Debido a la baja incidencia de la enfermedad no hay estudios a gran escala que analicen los factores pronósticos en estos pacientes, sin embargo, algunas publicaciones han demostrado que el SM solitario con anormalidades en el cromosoma 8 tiene un peor pronóstico y requieren un tratamiento de quimioterapia más intensivo. Así mismo, existe una diferencia significativa en cuanto al pronóstico entre los pacientes que se presentan con SM aislado en comparación con los pacientes con SM y LMA concomitante o en aquellos que presentan recidiva de LMA.

Conclusiones

El sarcoma mieloide es una patología rara cuyo conocimiento se basa en gran medida en los informes de casos, lo que hace que el diagnóstico clínico y patológico represente un verdadero reto, por lo que esta condición debe ser considerada dentro del diagnóstico diferencial en el contexto de la presencia de un infiltrado celular atípico en cualquier sitio.

Referencias bibliográficas

1. Cristina Campidelli, Claudio Agostinelli, Richard Stitson and Stefano A. Pileri. Myeloid Sarcoma: Extramedullary Manifestation of Myeloid Disorders. Am J Clin Pathol. 2009;132(3):426-437
2. Stefanidakis M, Karjalainen K, et al. Role of leukemia cell invadosome in extramedullary infiltration. Blood. 2009; 114:3008-3017
3. Avni B, Koren-Michowitz M. Myeloid sarcoma: current approach and therapeutic options. Therapeutic Advances in Hematology. 2001 Oct; 2(5)
4. Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, Gourevich D, Desai A. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis and Treatment. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(5):263-267
5. Pileri SA, Ascani S, et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. Leukemia. 2007;21(2):340–350
6. Batia Avni and Maya Koren-Michowitz. Myeloid sarcoma: current approach and therapeutic options. Ther Adv Hematol. 2011; 2(5):309 316.
7. Yossi S., de Talhouet S., et al. Radiotherapy of chloroma or granulocytic sarcoma: A literature review. Cancer Radiother. 2016; 21(1):60-5
8. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. Blood. 2011; 118:3785-3793.
9. Lan T.Y., Lin D.T., Tien H.F., Yang R.S., Chen C.Y., Wu K. Prognostic Factors of Treatment Outcomes in Patients with Granulocytic Sarcoma. Acta Hematol. 2009; 122:238-46
10. Yamauchi K. YM. Comparison in Treatments of Nonleukemic Granulocytic Sarcoma. Report of Two Cases and a Review of 72 Cases in the Literature. Cancer. 2002;94(6):1739-46

Revista Médica MD

2019 10(3):250-254pp
Publicado en línea 01 de abril, 2019;
www.revistamedicamd.com

Síndrome de Jarcho-Levin: Reporte de caso familiar

Soto-Brambila Ada Paloma y Alatorre-Jiménez Moisés Alejandro.

Autor para correspondencia

Ada Paloma Soto Brambila. División de Genética y División de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Domicilio: Sierra Mojada #800. Colonia Independencia, Sector Libertad. 44340. Guadalajara, Jalisco, México.

Teléfono: 52+33 36189410

Contacto al correo electrónico: adasoto_20@hotmail.com

Palabras clave: Disostosis Espondilocostal Autosómica Recesiva (ARSD, SCD, SCDO), Disostosis Espondilocostal Tipo 1 ó Síndrome de Jarcho-Levin.
Keywords: Autosomal Recessive Spondylocostal Disostosis (ARSD, SCD, SCDO), Spondylocostal Disostosis Type 1 or Jarcho-Levin Syndrome.

REVISTA MÉDICA MD, Año 10, número 3, febrero - abril 2019, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número: Comité Editorial de la Revista Médica MD, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 30 de abril de 2019.

Síndrome de Jarcho-Levin: Reporte de caso familiar

Soto-Brambila AP y Alatorre-Jiménez MA

Resumen

La Disostosis Autosómica Espondilocostal Recesiva (ARSD) o Síndrome de Jarcho-Levin (# 277300), es causado principalmente por mutaciones en los genes implicados en la señalización de *Notch*, destacándose *DLL3,* ubicado en el cromosoma 19q13.2. Es una enfermedad rara de gravedad variable, asociada a defectos de segmentación vertebral y costal, caracterizada por cuello y tronco corto con movilidad limitada, escápulas aladas y estatura baja. El objetivo es presentar dos casos de pacientes relacionados, un hermano de 11 años y una hermana de 16 años portadores del síndrome. Se reporta el cuarto y quinto caso mexicano de la literatura mundial. Un diagnóstico temprano y certero favorece la buena evolución del paciente y permite realizar un asesoramiento genético adecuado. Reconocer y dar seguimiento multidisciplinario ayudará a conocer la etiología de la enfermedad, así como su evolución y manejo.

Palabras clave: ***Disostosis Espondilocostal Autosómica Recesiva (ARSD, SCD, SCDO), Disostosis Espondilocostal Tipo 1 ó Síndrome de Jarcho-Levin.***

Jarcho-Levin Syndrome: Family case report

Abstract

Autosomal spondylocostal recessive dysostosis (ARSD) or Jarcho-Levin syndrome (# 277300) is caused mainly by mutations of the genes involved in Notch signaling, highlighting DLL3, located on chromosome 19q13.2. It is a rare disease of variable severity, associated with defects of vertebral and costal segmentation, characterized by short neck and trunk with limited mobility, winged scapulae and short stature. The objective is to present two cases of related patients, a brother of 11 years and a sister of 16 years with the syndrome. The fourth and fifth Mexican cases of world literature are reported. An early and accurate diagnosis favors the good evolution of the patient and allows an adequate genetic counseling. Recognizing and monitoring multidisciplinary will help to know the etiology of the disease, as well as its evolution and management.

Key words: *Autosomal Recessive Spondylocostal Disostosis (ARSD, SCD, SCDO), Spondylocostal Disostosis Type 1 or Jarcho-Levin Syndrome.*

División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).
Instituto de Genética Humana. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

Autor para correspondencia
Ada Paloma Soto Brambila. División de Genética y División de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.
Domicilio: Sierra Mojada #800. Colonia Independencia, Sector Libertad. 44340. Guadalajara, Jalisco, México.
Teléfono: 52+33 36189410
Contacto al correo electrónico: adasoto_20@hotmail.com

Introducción

El Síndrome de Jarcho-Levin (#277300) es una rara enfermedad de gravedad variable que se asocia con defectos de la segmentación de las vértebras y las costillas, presenta herencia autosómica recesiva. Los genes implicados son los participantes en el camino de la señalización de *Notch*, *DLL3* (19q13.2), *MESP2* (15q26.1), *LFNG* (7p22.3) y *HES7* (17p13.1) *TBX6* (16p11), *RIPPLY2* (6q14). Su prevalencia es 0.25/100.000, y se estima 1 en 200 000 recién nacidos vivos, su incidencia es desconocida. Es más frecuente en la población de Puerto Rico, 1 en 12.000 nacidos vivos.[1,2] La edad de aparición es en la infancia o periodo neonatal. Se caracteriza por cuello corto hipomóvil, separación escapular, talla baja, múltiples anomalías y fusiones vertebrales, deformidad del tórax (escoliosis severa, cifoescoliosis, lordosis), puede causar insuficiencia respiratoria.[1-3]

El defecto ha recibido diversos nombres como: síndrome de malformación hereditaria de los cuerpos vertebrales, hemivértebras múltiples hereditarias, síndrome de anomalías vertebrales pleomórficas, displasia espondilocostal, displasia costovertebral, displasia occipito-fascio-cérvico-torácico-abdomino-digital, displasia cerebro-fasciotorácica, polidispondilia, y disostosis espondilotorácica.[3,4]

Los Disostosis Espondilocostal abarca a un grupo heterogéneo de trastornos del esqueleto axial que se caracterizan por múltiples defectos de segmentación de las vértebras (SDV), mala alineación de las costillas con puntos variables de fusión intercostal, y ocasionalmente una reducción en el número de costillas.[4,5]

Presentación de caso

Reportes de casos, diagnosticados y abordados en Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, División de Genética, CIBO, IMSS.

CASO A.- Masculino de 11 años, producto de la segunda gesta de 38 SDG obtenido por parto, peso de 3,250 g (Pc 90), talla de 49 cm (Pc 80), APGAR 9-9, a los dos años se detectó detención en su crecimiento, con presencia de deformidad torácica y cifoescoliosis notable, así como lordosis, pero con desarrollo psicomotor normal. Con antecedente de enfermedades infecciosas pulmonares ocasionales, resto sin importancia. Exámenes paraclínicos y cariotipo normales. Sin afección en otro aparato o sistema. Peso 49.500 kg (Pc 80), talla 146 cm (Pc 60), perímetro cefálico (PC) 52 cm (Pc 60), perímetro torácico (PT) 68 cm (Pc >90). Segmento superior 72 cm. Segmento inferior 74 cm. Brazada 142 cm, relación de segmentos (s/i) 1.01. (Cuadro 1, caso A).

CASO B.- Hermana de 16 años con mismo padecimiento, producto de la primera gesta de un embarazo normo-evolutivo, obtenida a las 38 SDG por parto, peso 3.125 kg (Pc 90), talla 49 cm (Pc 90), APGAR 8-9, sin complicaciones neonatales, a los 18 meses se detecta detención en la talla y comienza con deformidad torácica y cifoescoliosis. Exámenes paraclínicos y cariotipo normales. Actualmente con peso de 59 kg (Pc 90), talla 150 cm (Pc 60), PC 53 cm (Pc 60), PT 75 cm (Pc >90). Segmento superior 77 cm. Segmento inferior 73 cm. Brazada 143 cm. (Cuadro 1, caso B). Las características clínicas (Figura 1A y 1B) y radiológicas (Figura 1C), se resumen en los cuadros 1 y 2.

Discusión

El síndrome de Jarcho-Levin es un raro transtorno que se define por la presencia de múltiples anomalías vertebrales junto a anomalías costales, asociándose o no a otros defectos congénitos.[6]

La patogénesis de estas lesiones tiene lugar en las seis primeras semanas de vida intrauterina, durante el proceso de diferenciación mesenquimal. Cualquier alteración en el proceso de condrificación de la notocorda puede provocar una hemivértebra o una vértebra en mariposa, lo que se deriva en una escoliosis o una cifoescoliosis congénita. Cuando la

Tabla 1. Tipos de formas de ARSD, genes afectados, localización y modo de herencia (heterogeneidad genética). Las mutaciones son puntuales o con pérdida o ganancia de material génico.

OMIN	Subtipo	Herencia	Gen / Locus	Localización citogenética	Mutación en el gen
#277300	Disostosis Espondilocostal Tipo 1	AR	*SCDO1, DLL3*	19q13.2	70% Del, Dupl
#122600	Disostosis Espondilocostal Tipo 5; Incluye la polidispondilia	AR	*SCDO5, TBX6*	16p11.2	
#613686	Disostosis Espondilocostal Tipo 4	AR	*SCDO4, HES7*	17p13.1	
#608681	Disostosis Espondilocostal Tipo 2	AR	*SCDO2, MESP2*	15q26.1	25% Del, Dupl
#609813	Disostosis Espondilocostal Tipo 3	AR	*SCDO3, LFNG*	7p22.3	5% Del, Dupl
#616566	Disostosis Esponilocostal Tipo 6	AR	*SCDO6, RIPPLY2, C6orf59*	6q14.2	
:271520	Disostosis Espondilocostal con atresia anal y anomalías urogenitales				

ARDS: Disostosis Espondilocostal Autosómica Recesiva, AR: Autosómico Recesivo, Del: Deleción, Dupl: Duplicación.

Cuadro 1. Características clínicas de ambos casos con Síndrome de Jarcho-Levin

Características clínicas	Caso A	Caso B
Talla baja	+	+
Cuello corto	+	+
Tórax corto	+	+
Abdomen protuberante	+	+
Occipucio prominente	±	±
Puente nasal ancho	±	+
Narinas antevertidas	-	±
Fisuras palpebrales hacia arriba	±	±
Pectus carinatum	±	±
Aumento del diámetro AP del tórax	+	+
Anomalías de tubo neural	-	-
Anomalías de tracto urinario	±	-
Anomalías cardiacas	-	-
Hernias inguinales y/o umbilicales, hernia diafragmática	-	-
Paladar hendido	-	-
Criptorquidia	+	-

Cuadro 2. Hallazgos radiológicos de ambos casos con Síndrome de Jarcho-Levin

Hallazgos radiológicos	Caso A	Caso B
Fusión de vértebras	+	±
Hemivértebras	+	±
Fusión costal	+	±
Otras malformaciones de las costillas	±	±
Escoliosis	+	+
Cifoescoliosis	+	+
Lordosis	+	+

alteración se produce en la osificación de los centros cartilaginosos, lo que se produce es una vértebra no segmentada.[1,7]

Las anomalías del desarrollo costales aparentemente son secundarias a las anomalías vertebrales y suelen localizarse con mayor frecuencia en la concavidad de la curva escoliótica.

Ya que la patogénesis de esta enfermedad tiene lugar durante la vida intrauterina, sería importante ser capaces de diagnosticarla en la ecografía del segundo o tercer trimestre del embarazo. Una vez nacido, la radiografía de tórax debe realizarse lo antes posible en niños con tronco corto. El manejo neonatal inmediato es fundamental para el mejor pronóstico de los pacientes con fenotipos más lesivos. El asesoramiento genético es obligado.[7]

Figura 1. A) Talla baja desproporcionada, discreta blefarofimosis, puente nasal ancho y narinas antevertidas, cuello y tóxax corto, aumento del diámetro A-P; B) Cuerpos vertebrales con cuboides, escoliosis, cifoescoliosis, lordosis, edad ósea acorde a la cronológica; C) Radiografía con alteraciones de arcos costales, costillas en forma de abanico, con amplia fusión posterior y múltiples defectos de segmentación vertebrales.

El principal problema médico de estos pacientes es el respiratorio, ya que presentan una insuficiencia respiratoria de tipo restrictivo con infecciones de repetición. En la mayoría de los casos con el tratamiento conservador (controles radiológicos periódicos, fisioterapia y control de las infecciones) se consiguen excelentes resultados. Sin embargo, existen casos de grandes deformidades progresivas que requieren un tratamiento quirúrgico para la corrección de las escoliosis o corrección de las deformidades costales. El pronóstico de estos pacientes varía dependiendo de la severidad de las malformaciones, pero en general la supervivencia es elevada gracias al buen control evolutivo.

La clasificación y el significado del Síndrome de Jarcho Levin es aún incompleto y es un desafío tanto para radiólogos, genetistas, ortopedistas, pediatras, rehabilitadores y como para patólogos.[8]

Estudios moleculares y clinicopatológicos con estudios de autopsia de casos nuevos, son fundamentales para conocer la expresión heterogénea de las manifestaciones esqueléticas y extraesqueléticas de este síndrome tan variable.[9,10]

Conclusión

La concordancia clínica y radiológica, así como el diagnóstico diferencial principalmente con Síndrome de Goldenhar, Síndrome de Larsen, Síndromes oculo-vertebrales, Síndrome de Klippel-Feil, displasias óseas congénitas severas, permiten caracterizar una disostosis espondilocostal producida por una mutación autosómica recesiva. Se reporta el cuarto y quinto caso mexicano de la literatura mundial. Un diagnóstico oportuno y certero favorece la buena evolución del paciente y permite realizar un asesoramiento genético adecuado. Reconocer y dar seguimiento multidisciplinario ayudará a conocer la etiología de la enfermedad, así como su evolución y manejo para proporcionar una mejor calidad de vida.

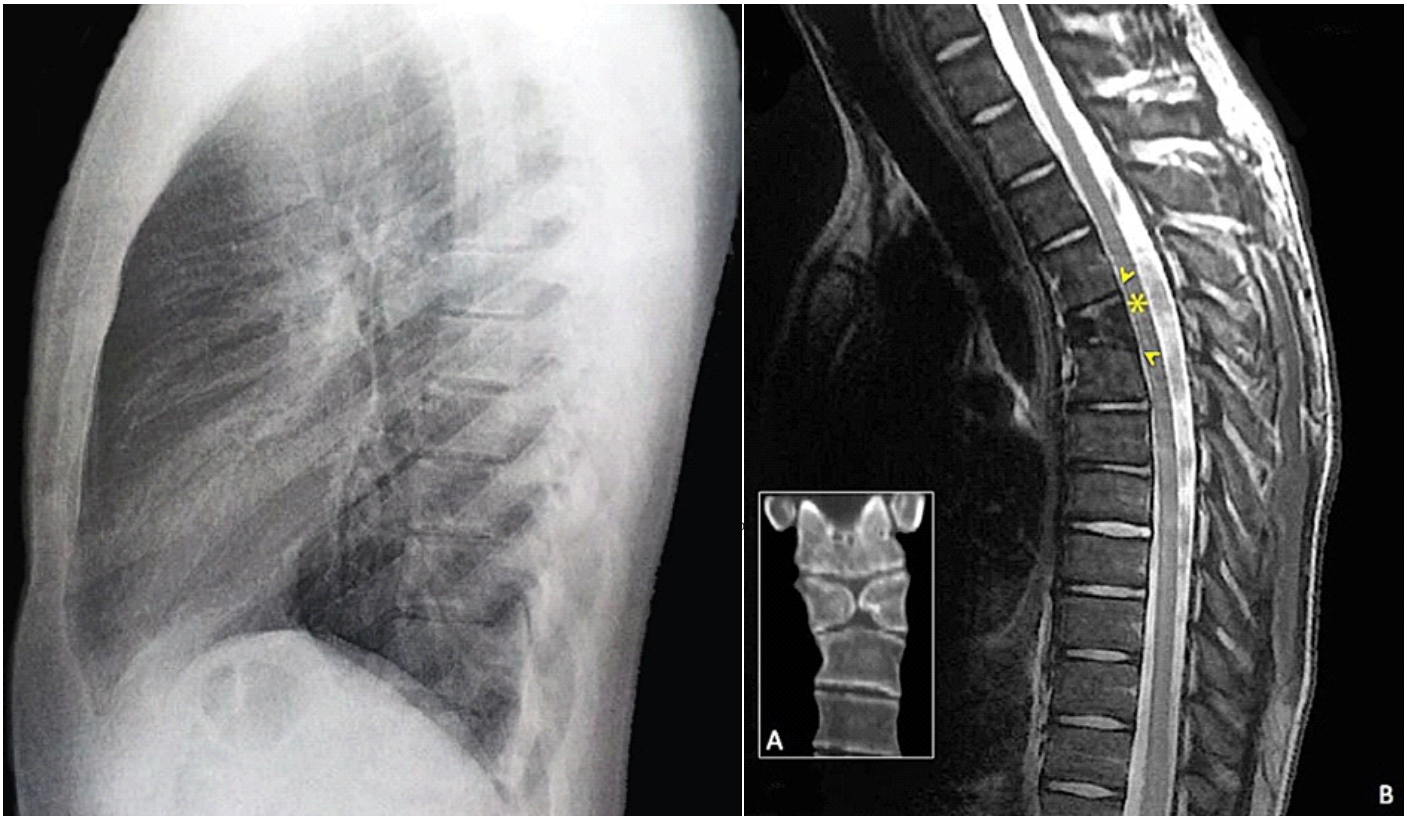
Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

1. Beine O, Bolland J, Verloes A, Lebrun FR, Khamis J, Muller Ch. Spondylocostal dysostosis: a rare genetic disease. *Rev Med Liege*. 2004; 59(9):513-16.
2. Cornier AS, Staehling-Hampton K, Delventhal KM, Saga Y, Caubet JF. Mutations in the MESP2 gene cause spondylothoracic dysostosis/Jarcho-Levin syndrome. *Am J Hum Genet*. 2008;82(6):1334-41. Epub 2008 May 15.
3. Cornier AS. Spondylothoracic Dysostosis. 2010 Aug In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453165
4. Gucev, Z. S., Tasic, V., Pop-Jordanova, N., Sparrow, D. B., Dunwoodie, S. L., Ellard, S., Young, E., Turnpenny, P. D. Autosomal dominant spondylocostal dysostosis in three generations of a Macedonian family: negative mutation analysis of DLL3, MESP2, HES7, and LFNG. *Am. J. Med. Genet*. 152A: 1378-1382, 2010.
5. Karnes PS, Day D, Berry SA, Pierpont ME. JarchoLevin syndrome: four new cases and classification of subtypes. *Am J Med Genet*. 1991;40(3):264-70.
6. Marco A Durán, Dora M Carbajal. Controversias acerca del síndrome de Jarcho-Levin: defecto de segmentación vertebral múltiple (Jarcho-Levin syndrome: a multiple vertebral segmentation defects). *Revista Mexicana de Pediatría*. Vol. 70, Núm. 6 Nov.-Dic. 2003 pp 295-298.
7. Teli M, Holsakar H, Gill I, Noordeen H. Spondylocostal Dysostosis. *Spine* 2004; 29 (13): 1447-1451.
8. Tsirikos AI, McMaster MJ. Congenital anomalies of the ribs and chest wall associated with congenital deformities of the spine. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87-A (11): 2523-2536. 5.
9. Jarcho S, Levin PM. Hereditary malformation of the vertebral bodies. Bull. *Johns Hopkins Hosp* 1938; 62: 216-226.
10. Solomon L, Jiménez RB, Reiner L. Spondilothoracic dysostosis: report of 2 cases and review of the literature. *Arch. Path. Lab. Med* 1978; 102: 201-205.

Dolor torácico asociado con una vértebra en mariposa

Rivera-Silva Gerardo[a,b], Flores-Guerrero Daniela[b], Treviño-Alanís Ma. Guadalupe[b]



Descripción de la imagen

Adolescente masculino de 17 años de edad con historia de dolor torácico súbito, continuo, intenso que variaba con el cambio postural o a la palpación, con irradiación a la espalda; se presentó en 4 ocasiones, con una duración de 3 a 5 días, durante los últimos 6 meses. En la exploración física, no se detectó la presencia de posturas anómalas ni lesiones dérmicas localizadas en tórax. Peso 80 kg y talla de 185 cms (IMC 23.4 kg/m^2). El electrocardiograma fue normal, mientras que en la radiografía lateral de tórax se identificó una imagen probable de aplastamiento vertebral a nivel de la quinta vértebra torácica (T5). Se realizó una tomografía computarizada de tórax (TC) que evidenció la presencia de una vértebra en mariposa a nivel de T5; asimismo, la resonancia magnética de columna torácica (RM) corroboró la anomalía, acompañada de una disminución en la altura de los discos intervertebrales T4-T5 y T5-T6. Como tratamiento se propuso la corrección quirúrgica de la anomalía vertebral, mientras el paciente ha sido sometido a fisioterapia con estimulación eléctrica.

El cuadro clínico producido por esta anomalía se caracteriza por ser asintomático, y en general es un hallazgo radiológico; empero, puede verse comprometida la biomecánica de la columna, causando un dolor inespecífico. Puede presentarse de forma aislada, o bien asociarse con los síndromes de Pfeiffer, Crouzon, Kallann, Jarcho-Levin, Alagille, o con la aplasia o hipoplasia müllerianas y cifoescoliosis[1]. Ante una imagen radiológica sospechosa de esta patología, se debe realizar tanto la TC como la RM de columna para confirmar el diagnóstico y descartar otras malformaciones congénitas del tipo diastematomielia, vértebras supernumerarias, entre otras[2]. Por otra parte, se debe considerar que para la identificación prenatal, es recomendable la utilización del ultrasonido fetal tridimensional[3].

a. Banco de Órganos, Tejidos y Células Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Universidad de Monterrey
b. Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina, Universidad de Monterrey

Autor para correspondencia
Dr. Gerardo Rivera Silva MD, PhD. Departamento de Ciencias Básicas. División de Ciencias de la Salud. Universidad de Monterrey. Av. Morones Prieto 4500 Pte. San Pedro Garza García. N.L., México. Tel. (81) 8215-1541. E-mail: gerardo.rivera@udem.edu

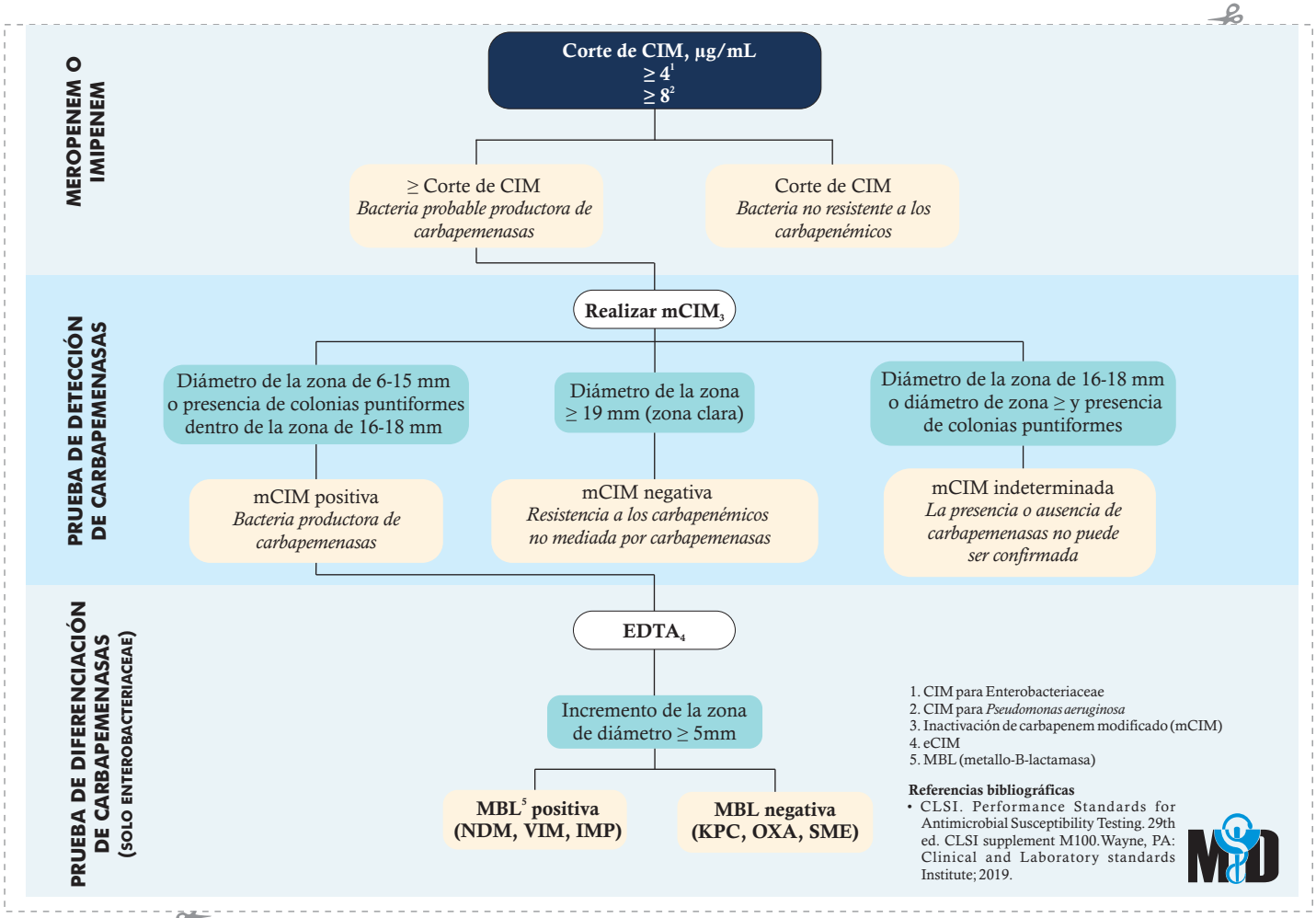
Referencias bibliográficas

1. Slouma M, Cheour E, Sahli H, Elleuch M. Congenital butterfly vertebra. *Acta Med Port* 2016;29:491.
2. Karargyris O, Lampropoulou-Adamidou K, Morassi LG, Stathopoulos IP, et al. Differential between traumatic pathology and congenital variant: A case report of butterfly vertebra. *Clin Orthop Surg* 2015;7:406-409.
3. Garel C, Blondiaux E, Ducou le Pointe H. Re: Prenatal diagnosis of isolated butterfly vertebra. *Ultrasound Gynecol* 2015;45:354.

Detección fenotípica de Pseudomonas aeruginosa y Enterobacteriaceae productoras de carbapemenasas

Rodríguez-Aldama Juan Carlos, Tovar-Calderón Yanet Estrella

Detección fenotípica bacterias productoras de carbapemenasas



Este algoritmo basado en las recomendaciones del CLSI (M100) ha demostrado tener muy buenos valores de sensibilidad y especificidad para la detección de carbapenemasas producidas por *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosas*. Es importante señalar que todos los valores de corte de CIM por arriba de los puntos de corte de resistencia reportados por los diversos sistemas automatizados deben de ser corroborados por microdilución en caldo.

La revisión crítica del antibiograma puede ayudar a identificar algunos patrones de carbapemenasas: La presencia de una carbapenemasas del tipo OXA se pudiera sugerir en el antibiograma al identificar resistencia aislada a ertapenem con presencia de susceptibilidad a cefalosporinas de tercera y cuarta generación. En el caso de las carbapemensas del tipo KPC se observan valores de MIC por arriba de los valores categóricos verdaderamente resistentes.

•Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Autor para correspondencia
Rodríguez-Aldama Juan Carlos
Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, MX.
Contacto al correo electrónico: J_Carlos128@hotmail.com

Caballerito
75 * 50 cm
Grafito y papel

Motonauta
90 * 70 cm
Oleo sobre tela

Octavo día 4,4
200 * 300 cm
Oleo sobre tela

Madonna del columpio
70 * 120 cm
Oleo sobre tela

Eden Mir

Artista mexicano, pintor, dibujante, grabador, escultor y diseñador. Su creación plástica surge de la inspiración musical clásica del periodo barroco; la arquitectura y la literaria de diversos géneros como la poesía y la filosofía, hasta la ciencia ficción y la mitología de diversas culturas, como la grecolatina y la mesoamericana. Tiene un gusto especial por la ingeniería de la imaginación, al crear lo que él llama "objetos imposibles"; buscando que cada obra tenga un discurso propio que incentive al espectador a imaginar y construir de lo ordinario, algo extraordinario.Ha expuesto en múltiples galerías y museos en México, Europa, Canadá, U.S.A. Es seleccionado estatal en dibujo en arte joven Jalisco, además de la Bienal de Florencia, Bienal de Viena. Sus más recientes expos son Gateway en New York City, solo en Colorida, en Lisboa, Portugal y sus obras forman parte de importantes colecciones como Banco Bansí y Fundación Black Coffee además de coleccionistas privados en diversos países. Es coautor e ilustrador del libro Deseos entre Burbujas e ilustrador del cuento Señoras y Señores de Ninah Basich por Editorial CIDCLI.

http://edenmir.com/
https://www.instagram.com/eden.mir/
https://www.facebook.com/eden.mir.arte
#edenmirartista
#edenmir