

Medicina Universitaria



16

Volumen 4
julio-septiembre, 2002



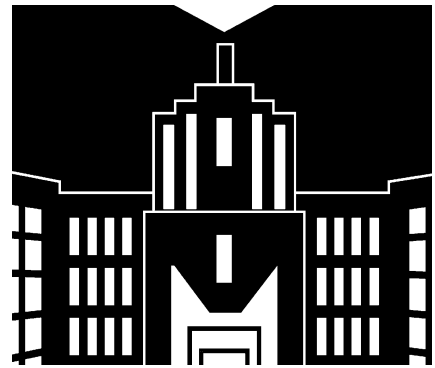
REVISTA MEDICINA UNIVERSITARIA

ÓRGANO OFICIAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UANL

Director General	Dr. Jesús Áncer Rodríguez
Director Editorial	Dra. Consuelo Treviño Garza
Editor en Jefe	Dr. David Gómez Almaguer
Editor Técnico	Dr. Alejandro Marfil Rivera
Editor Asistente	Dr. med. Carlos E. Medina de la Garza

CONSEJO EDITORIAL

M.C. Angélica Margarita Romero de León
Dr. Mario Campos Coy
Dr. Lauro Gómez Guerra
Dr. PhD Jorge Valenzuela Rendón
Dr. Carlos A. Montero Cantú
Dr. Marco A. Treviño Lozano



COMITÉ EDITORIAL

Dr. Valdemar Ábrego Moya	Dr. med. José Carlos Jaime Pérez
Dr. Hugo Alberto Barrera Saldaña	Dra. Herminia G. Martínez Rodríguez
Dr. Francisco Javier Bosques Padilla	Dra. Laura Martínez de Villarreal
Prof. Robert Chandler Burns	Dr. Ricardo Rangel Guerra
Dra. María del Socorro Flores González	Dra. Irma Rivera Morales
Dr. Dionicio A. Galarza Delgado	Dr. med. Alfredo Piñeyro López
Dr. Diego García Compeán	Dr. Mario César Salinas Carmona
Dr. Mario Alberto Garza Elizondo	Dr. med. Oliverio Welsh Lozano
Dr. César Garza Guerrero	Dr. Óscar Vidal Gutiérrez
Dr. med. Román Garza Mercado	Dra. Maricela Zárate Gómez

La revista *Medicina Universitaria* es órgano oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL). Registrada ante el Instituto Nacional del Derecho de Autor (Dirección de Reservas de Derechos): 04-2001-102311332200-01. Publicación trimestral realizada por **NIETO EDITORES, SA DE CV**, Tzinnias 10, Col. Jardines de Coyoacán, México 04890, DF. Tel. 5678-2811 al 14, fax: 5679-6591. E-mail: articulos@nietoeditores.com.mx. El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por medio alguno, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin la autorización escrita de sus editores. www.revistasmedicasmexicanas.com.mx.

Medicina Universitaria

volumen 4, número 16, julio-septiembre, 2002

ÍNDICE

EDITORIAL

- 133 **La vacunación y sus dos épocas de oro en México y en el mundo**
Mario César Salinas Carmona
- 135 **Células, bancos y cordones**
David Gómez Almaguer
- 137 **Enfermedades emergentes: del oeste del Nilo al Este del Edén**
Carlos E. Medina de la Garza

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 139 **Variantes histológicas y estadios clínicos al momento del diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin en México**
Adriana G. Ancer Arellano, Luz del Carmen Tarín Arzaga, Abraham F. Hernández Sandoval, Álvaro Barbosa Quintana, Carlos Díaz Olachea, Guillermo J. Ruiz-Argüelles, David Gómez-Almaguer
- 143 **Factores de riesgo para esteatohepatitis no alcohólica**
Linda Muñoz Espinosa, Janett Guadalupe Claudio Espiricueta, Karla Angélica Maya Treviño, María Guadalupe Rodríguez López
- 148 **Frecuencia de la infección con VHC, VHB o VIH no diagnosticada en pacientes hepatópatas**
Eva Tamez Treviño, Rolando Tijerina Menchaca, Francisco Bosques Padilla, Roberto Rangel Orozco, Armando Isibasi, María del Socorro Flores-Castañeda

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 153 **Tos crónica**
Arnoldo Guerrero Chapa, Juan O Galindo Galindo
- 160 **Virus neurotrópicos en la encrucijada**
Jennifer H. LaVail
- 166 **Utilidad de las células hematopoyéticas del cordón umbilical en la medicina de trasplantes**
Consuelo Mancías Guerra, David Gómez-Almaguer

CASOS CLÍNICOS

- 172 **Uso de la gammaglobulina hiperinmune contra la hepatitis B en el postrasplante hepático. Reporte de un caso**
Linda E. Muñoz, Miguel Escobedo, Homero Nañez

INDEX

EDITORIAL

- 133 **Vaccination and its two golden eras in Mexico and in the world**
Mario César Salinas Carmona
- 135 **Cells, banks and cords**
David Gómez Almaguer
- 137 **Emerging diseases: from Nile-west to East of Eden**
Carlos E. Medina de la Garza

ORIGINAL ARTICLES

- 139 **Hodgkin's disease in Mexico: A clinicopathologic study**
Adriana G. Ancer Arellano, Luz del Carmen Tarín Arzaga, Abraham F. Hernández Sandoval, Álvaro Barbosa Quintana, Carlos Díaz Olachea, Guillermo J. Ruiz-Argüelles, David Gómez-Almaguer
- 143 **Risk factors for non-alcoholic steatohepatitis**
Linda Muñoz Espinosa, Janett Guadalupe Claudio Espiricueta, Karla Angélica Maya Treviño, María Guadalupe Rodríguez López
- 148 **Frequency of HCV, HBV or HIV undiagnosed infection in hepatic diseases patients**
Eva Tamez Treviño, Rolando Tijerina Menchaca, Francisco Bosques Padilla, Roberto Rangel Orozco, Armando Isibasi, María del Socorro Flores-Castañeda

REVIEW ARTICLES

- 153 **Chronic cough**
Arnoldo Guerrero Chapa, Juan O Galindo Galindo
- 160 **Neotropic viruses at a crossroads**
Jennifer H. LaVail
- 166 **Usefulness of hematopoietic cells from umbilical cord in transplantation medicine**
Consuelo Mancías Guerra, David Gómez-Almaguer

CLINICAL CASES

- 172 **Use of hepatitis B-hyperimmune gammaglobuline in the hepatic transplantation. A case report**
Linda E. Muñoz, Miguel Escobedo, Homero Nañez

178	<p>Trasplante de precursores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical en un niño con leucemia linfoblástica <i>Óscar González Llano, Juana María Cardenas Serna, Mónica Rangel Fuentes, Consuelo Mancías Guerra, Olga Cantú Rodríguez, David Gómez Almaguer</i></p>	178	<p>Transplantation of hematopoietic stem cells from umbilical cord blood in a child with lymphoblastic leukemia <i>Óscar González Llano, Juana María Cardenas Serna, Mónica Rangel Fuentes, Consuelo Mancías Guerra, Olga Cantú Rodríguez, David Gómez Almaguer</i></p>
ÉTICA, FILOSOFÍA E HISTORIA DE LA MEDICINA		ETHICS, PHILOSOPHY AND HISTORY OF MEDICINE	
182	<p>Una breve historia de la poliomielitis <i>Carlos E. Medina de la Garza</i></p>	182	<p>A brief history of poliomyelitis <i>Carlos E. Medina de la Garza</i></p>
ARTÍCULO ESPECIAL		SPECIAL ARTICLE	
187	<p>El hospital universitario, su naturaleza y sus fines <i>Francisco Javier Martínez M.</i></p>	187	<p>The university hospital, its nature and aims <i>Francisco Javier Martínez M.</i></p>
POR LOS ESTANTES		AROUND THE BOOKCASES	
190	<p>El Centro Médico del Potosí en su XXV aniversario. Memorias <i>Consuelo Treviño Garza</i></p>	190	<p>Centro Médico del Potosí in its XXV anniversary. Statement <i>Consuelo Treviño Garza</i></p>
191	<p>El arte de morir <i>Erasmó Saucedo Uribe</i></p>	191	<p>The art of dying <i>Erasmó Saucedo Uribe</i></p>
192	<p>Ciencia UANL. Revista de divulgación científica y tecnológica de la Universidad Autónoma de Nuevo León <i>Dionicio A. Galarza Delgado</i></p>	192	<p>Ciencia UANL. Revista de divulgación científica y tecnológica de la Universidad Autónoma de Nuevo León <i>Dionicio A. Galarza Delgado</i></p>
VOCES DE MÉDICOS Y PACIENTES		VOICES OF PHYSICIANS AND PATIENTS	
193	<p>Los siete secretos de una práctica médica exitosa <i>Neil Baum</i></p>	193	<p>The seven+ secrets of a successful medical practice <i>Neil Baum</i></p>

Medicina Universitaria

2002;4(16):133-4

La vacunación y sus dos épocas de oro en México y en el mundo

La prevención es más barata que el tratamiento en todas las enfermedades; pero, sobre todo, en las infecciosas. La forma más efectiva de prevención de las enfermedades infecciosas es la vacunación, con la que se ha reducido de manera importante la morbilidad y la mortalidad. El costo de la vacunación es muy bajo si se compara con el beneficio individual y colectivo que brinda a la sociedad.

El concepto científico de vacunación nace con el desarrollo de la vacuna contra la viruela por Edward Jenner, en 1796, trabajo que publicó dos años después. Con este acontecimiento nació la inmunología y, con ello, la primera época de oro de la vacunación.

Jenner vivía en Inglaterra y tenía conocimiento de las prácticas populares que se realizaban para tratar de prevenir la viruela, una enfermedad infecciosa producida por un virus y responsable de una alta mortalidad y deformidad o ceguera en los supervivientes, que representaba un verdadero azote para el continente europeo. La viruela llegó a las Américas, donde casi todos los nativos eran susceptibles y produjo más muertes entre la población indígena que las armas de los extranjeros.

El 28 de junio de 1804, el Dr. Francisco Javier Balmis llegó a Yucatán, procedente de España, y trajo consigo la vacuna contra la viruela desarrollada por Jenner apenas ocho años antes. En ese tiempo, México era una colonia española y no existía en el mundo la tecnología para la refrigeración y el transporte de productos biológicos. A pesar de ello, el Dr. Balmis logró pasar el virus vacunal del brazo de un niño a otro y así sucesivamente durante todo el tiempo que duró su viaje en barco hasta el nuevo continente. Este mismo médico llevó la vacuna a Centro y Sur América, incluso hasta las Filipinas, que también era una colonia española.

Las autoridades, el personal médico y la sociedad mexicana tienen una buena percepción, quizá originada de esos

tiempos, de las bondades de la vacunación; por ello, no es de sorprender que la erradicación de la viruela en nuestro país se haya logrado 25 años antes que en el resto del mundo.

La segunda época de oro de la vacunación en México y en el mundo

Ocurre en tiempos más recientes y se refiere a la erradicación de la poliomielitis, también una enfermedad infecciosa producida por un virus que, además de la muerte, puede producir parálisis y discapacidad permanente. La prevención de la poliomielitis por medio de la vacunación se inició con la vacuna de virus muertos desarrollada por Salk y luego se agregó la vacuna de virus atenuados de Sabin. Las campañas de prevención de la poliomielitis se realizaron en todo el mundo y en los países más avanzados se lograron disminuir muy rápido los casos de polio paralítica. En contraste, el número de casos de muerte y morbilidad asociada con la polio era muy alto en los países pobres y en vías de desarrollo de América, Asia y África.

El Dr. Carlos Canseco González, profesor emérito de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, se planteó como meta erradicar la poliomielitis de México y del mundo. Como presidente mundial de la organización Rotary International, el Dr. Canseco logró la creación del programa Polio Plus, cuya meta era muy clara y definida, aunque con difíciles y complejos obstáculos para lograr su éxito. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras instituciones mundiales habían fracasado en su intento de controlar esta enfermedad; a pesar de ello, el Dr. Canseco logró reunir el capital suficiente para garantizar la compra de la vacuna oral desarrollada por Sabin; organizar campañas nacionales de vacunación masiva para la población susceptible en todos los países participantes; complementar o

aportar la infraestructura para mantener la red fría y distribuir la vacuna; lograr la aprobación de los gobiernos de todos los países para realizar la vacunación e involucrar en las campañas de vacunación a las organizaciones sociales de todos los países participantes.

Esta segunda época de oro de la vacunación, organizada por el Dr. Carlos Canseco, demostró a los científicos, a los expertos, a la sociedad y, sobre todo, a los escépticos, que la vacunación masiva simultánea de más del 80% de la población susceptible es un camino seguro para erradicar las enfermedades infecciosas de nuestro planeta.

El éxito no se hizo esperar: el último caso de poliomielitis en México fue en octubre de 1990. En 1995 se declaró su erradicación del Continente Americano de forma oficial. El número de casos de polio en todo el mundo disminuyó no-

tablemente y se espera que en los próximos tres años se declare su erradicación en todo el globo terráqueo.

La idea del Dr. Canseco ha rendido más frutos de los originalmente planteados en el programa Polio Plus. Inspirados en el éxito de Polio Plus, la Fundación Melinda y Bill Gates, de Estados Unidos de Norteamérica, ya trabajan en la erradicación de cinco enfermedades infecciosas.

La erradicación mundial de la viruela y la polio demuestran que el desarrollo científico y tecnológico aunado con el humanismo médico son altos valores morales de los trabajadores de la salud.

Dr. Mario César Salinas Carmona

*Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina
y Hospital Universitario Dr. José E. González, UANL*

Medicina Universitaria

2002;4(16):135-6

Células, bancos y cordones

En las noticias médicas internacionales, nacionales y locales se ha puesto de moda el tema de las células totipotenciales capaces de regenerar el tejido hematopoyético y quizá, mediante la transdiferenciación se pudieran “reparar” otros tejidos. La realidad es que, ciertamente, las células hematopoyéticas pueden regenerar un tejido sanguíneo enfermo y, por lo tanto, se utilizan en el tratamiento de enfermedades como la anemia aplásica, la leucemia y otras más mediante el trasplante.

Obtener células hematopoyéticas sanas no es tarea fácil. Lo ideal sería conseguirlas de la médula ósea de un hermano por medio de numerosas punciones o, bien, de la sangre periférica, donde estas células llegan en grandes cantidades cuando se estimula al donador con factores que elevan la producción de neutrófilos. Este último procedimiento se logra mediante la aféresis, para ello se usa una máquina que separa las células de la sangre. Sin embargo, algunos pacientes ni siquiera tienen un hermano, otros, aún teniendo varios, ninguno es idéntico en el sistema de antígenos HLA. Un trasplante de células hematopoyéticas alogénico, es decir, de una persona diferente al enfermo que no sea idéntico en el sistema HLA, se relaciona casi inevitablemente a un fenómeno único de los trasplantes de tejido hematopoyético que consiste en la agresión de los linfocitos del donador al tejido del receptor, lo que puede ocasionar una enfermedad. Este padecimiento no es natural, pero sí es una de las enfermedades producidas por el avance de la tecnología y el conocimiento médico; se le denomina enfermedad del injerto contra el huésped. Cuando ocurre no sólo los enfermos y sus familiares hablan de un “rechazo”, sino que incluso médicos no relacionados con estos temas piensan en la palabra “rechazo”, lo que es raro en los trasplantes de médula ósea y más común en los trasplantes de órganos sólidos.

En Estados Unidos, para solucionar el problema de la falta de donadores, existe un registro de donadores volun-

tarios auspiciado por las autoridades federales de salud. Este registro recluta voluntarios, les aplica un cuestionario y les realiza un estudio de sangre para descartar alguna enfermedad así como para clasificarlos en el sistema HLA, lo que los convierte en donadores potenciales para enfermos que requieran un trasplante para salvar su vida. En ese país existen varios millones de voluntarios, lo que representa un gasto y esfuerzo enormes. En nuestro país tal esfuerzo sería posible si se invirtiera lo suficiente en los programas de salud, así podríamos cambiar la realidad que condena a muerte a un mexicano pobre y sin donador si no recibe un trasplante a tiempo.

Pero no todas son malas noticias, en este número se publica el primer caso de un niño trasplantado con células obtenidas del cordón umbilical de su hermana, en el estado de Nuevo León. Si bien, en gran parte debido a lo avanzado de la enfermedad no fue posible salvar su vida, el esfuerzo y la tecnología utilizadas representan un avance enorme, y en otro artículo se hace una revisión completa sobre el tema.

El trasplante de sangre del cordón umbilical se realizó con éxito por primera vez en 1988, en Francia, a un niño con anemia de Fanconi; el donador fue su hermana recién nacida idéntica en el sistema HLA. Desde entonces, las ventajas de utilizar la sangre del cordón umbilical como fuente de células hematopoyéticas progenitoras para trasplante son cada vez más claras. En principio, la capacidad proliferativa de las células hematopoyéticas totipotenciales en la sangre del cordón es superior a las de las mismas células en la médula o en la sangre de los adultos. Una unidad de 100 mL de sangre del cordón contiene 1/10 del número de células nucleadas y células progenitoras (células CD34+) presentes en 1,000 mL de médula; sin embargo, debido a que proliferan rápidamente, las células totipotenciales en una sola unidad de sangre del cordón pueden reconstituir todo el sistema hematopoyético. Además, el uso de la sangre del cordón reduce el riesgo de la enfermedad del injerto contra

el huésped causada por la reacción de las células T del donador contra los antígenos HLA del receptor; la inmadurez de los linfocitos de la sangre del cordón explica esta ventaja.

En nuestro país hasta hace poco sólo se hablaba de bancos de células del cordón umbilical con fines comerciales, es decir, las células del recién nacido se congelarían para su uso potencial y en caso de que el donador sufriera una enfermedad grave y se pudiera tratar con un trasplante de sus mismas células se recurriría a ellas. Esta posibilidad es muy remota y la publicidad se ha dedicado a explotar la sensibilidad de los padres y su necesidad de proteger a toda costa a sus hijos, haciéndoles creer que pueden contar con esta “seguridad” obligándolos a pagar por ella. Para asegurar la salud de los niños es más sensato tener un ver-

dadero banco de estas células con fines altruistas, que permita proveer de células a cualquier niño que sufra una enfermedad mortal de la sangre. En el Hospital Universitario de la UANL ya se inició la congelación de células del cordón umbilical, con fines no lucrativos y con el único objetivo de lograr la potencial curación de las enfermedades “incurables”. Aunque sabemos que pasará algún tiempo para coleccionar el suficiente número de “cordones”, ya que se requiere un esfuerzo humano y económico importante, se han dado los pasos iniciales correctos, pues contamos ya, en nuestro país, con un banco de células hematopoyéticas del cordón umbilical.

David Gómez Almaguer
Editor en Jefe

Medicina Universitaria

2002;4(16):137-8

Enfermedades emergentes: del Oeste del Nilo al Este del Edén

La lucha contra las enfermedades infecciosas y tropicales ha conocido en los últimos cincuenta años las dos caras de la moneda: por un lado, los antibióticos, los programas de vacunación y de salud pública han controlado algunos de los trastornos característicamente mortales; y por el otro, surge la amenaza de nuevas alteraciones: las enfermedades emergentes.

La enfermedad infecciosa emergente se define como de aparición nueva en una población o que ya existía antes, pero que aumenta en forma rápida su incidencia o extiende su localización geográfica. A esto último también se le conoce como enfermedad reemergente. La mayor parte de ellas las causan microorganismos que surgen como consecuencia de situaciones específicas. Desde la perspectiva del agente patógeno, estas condiciones incluyen una exposición aumentada a nuevos hospederos potenciales, movilidad del agente por el movimiento de su vector/reservorio, la salida o el escape del agente de su hábitat aislado natural y los cambios de adaptación y resistencia del microorganismo. Entre los factores humanos responsables de las enfermedades emergentes se incluyen: 1) los cambios ecológicos por la deforestación, la agricultura o las variaciones climáticas; 2) los cambios demográficos humanos y de comportamiento, los viajes, el comercio y los procesos o el transporte de alimentos y el impacto de la tecnología, y 3) el relajamiento o la interrupción de las medidas de salud pública. Evidentemente, estas condiciones y factores pueden ser interdependientes.

En el año 2002 Estados Unidos se enfrenta a una epidemia llamada encefalitis por virus del Oeste del Nilo, mejor conocida por su nombre en inglés de West Nile virus (WNV). El primer brote humano en el continente americano se registró en el verano de 1999 en Nueva York, hubo 59 casos de enfermos hospitalizados con meningoencefalitis, siete muertes y un estimado de 150 personas con infec-

ción asintomática o leve por cada caso clínico de meningoencefalitis. El virus del Oeste del Nilo se describió por vez primera en 1937 en la zona occidental del nacimiento del río Nilo, al norte de Uganda; es una epizootia en África, Asia y Europa. Es un virus de RNA de la familia *Flaviviridae*, se relaciona taxonómica y genéticamente con el *flavivirus* del complejo antigénico de la encefalitis japonesa. Estos virus mantienen un ciclo natural de transmisión que involucra a los mosquitos como vectores y a las aves como hospederos reservorios, teniendo como hospederos incidentales equinos y humanos. Por las características del brote humano inicial en Nueva York, concurrente con la mortalidad elevada de aves, se deduce que el virus del Oeste del Nilo entró al continente por migración o importación de aves infectadas. Los mosquitos ornitófilos del género *Culex* (*C. pipiens*) son el vector de transmisión de la enfermedad entre las aves. Los hospederos humanos y mamíferos infectados incidentalmente por el mosquito, en general, no manifiestan viremia elevada, por lo que se consideran hospederos finales. No hay datos de transmisión natural de humano a humano. El padecimiento se ha extendido desde el noreste de Estados Unidos, donde se estableció como una epizootia, siguiendo un patrón de avance inicial por la costa este hacia el sur y hacia el oeste. En la actualidad, la enfermedad ha llegado a Texas y existe la probabilidad alta de que entre a México.

En su forma clínica, la mayor parte de las infecciones por el virus del Oeste del Nilo son leves o asintomáticas. Después de un periodo de incubación que varía entre los 3 y 14 días, aparece súbitamente un cuadro febril de tres a seis días de duración con malestar general, anorexia, náuseas, vómito, cefalea, mialgias, exantema y linfadenopatía. El mayor riesgo de que evolucione a enfermedad neurológica se observa en individuos mayores de 50 años. En la manifestación grave hay fiebre, debilidad muscular, síntomas gastroin-

testinales y cambios en el estado mental; neurológicamente incluye ataxia y signos extrapiramidales, anormalidades de los pares craneales, mielitis, polirradiculitis, neuritis óptica y muy rara vez convulsiones; puede semejarse al síndrome de Guillain-Barré. La mortalidad en el brote de 1999 en Nueva York fue de 12%. El diagnóstico paraclínico incluye pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo y linfopenia periférica. El diagnóstico inmunológico se hace por determinación de los anticuerpos IgM con la prueba de análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) en suero o del líquido cefalorraquídeo obtenidos durante los primeros ocho días de la enfermedad.

Las medidas preventivas se dirigen a evitar el contacto con el vector usando repelentes de mosquitos, insecticidas residuales en las casas y eliminando los criaderos de mosquitos. En este sentido, la vigilancia epidemiológica y las medidas establecidas exitosamente por la Secretaría de Salud en el estado para el control del dengue serán fundamentales. Así mismo, será de gran valor la colaboración de los laboratorios de entomología de la UANL, de la comunidad médica, médica veterinaria y de la población en general para el trabajo de prevención y control ante un posible brote.

La infección por el virus del Oeste del Nilo es sólo un ejemplo de una enfermedad reemergente. En un mundo cada día más globalizado y cercano, agentes patógenos considerados nuevos, lejanos o exóticos pueden aparecer en nuestro medio en cualquier momento. Hemos comido del fruto del árbol de la sabiduría y confiamos en nuestra capacidad tecnológica para resolver los problemas que nos planteen estas enfermedades en el presente y el futuro. Pero recordemos que nos encontramos al Este del Edén y nunca podremos comer el fruto del árbol de la vida eterna. Nuestra supervivencia en un mundo cambiante e interdependiente requiere la capacidad para saber los límites de nuestro conocimiento y actuar en consecuencia. Las enfermedades (re)emergentes, al igual que otras de antaño, traen muerte, incapacidad y pérdida económica, pero también algo invaluable: representan una llamada de alerta que nos indica que todavía hay mucho por aprender en el mundo de la siempre fluctuante interacción biológica entre los microorganismos y los seres humanos.

Carlos Eduardo Medina de la Garza
*Profesor, servicio de inmunología,
Hospital Universitario de la UANL*

Artículo original

Variantes histológicas y estadios clínicos al momento del diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin en México

Adriana G. Ancer Arellano,* Luz del Carmen Tarín Arzaga,* Abraham F. Hernández Sandoval,** Álvaro Barbosa Quintana,** Carlos Díaz Olachea,** Guillermo J. Ruiz-Argüelles,*** David Gómez-Almaguer*

Resumen

Antecedentes: la enfermedad de Hodgkin es una neoplasia de células linfoides con un patrón de distribución por edad, sexo y morfología variable entre diferentes poblaciones, según su localización geográfica, estado socioeconómico e inmunológico. La extensión de la enfermedad y el tipo histológico son los factores determinantes del pronóstico y de la modalidad terapéutica.

Objetivo: analizar las variantes histológicas y los estadios clínicos al momento del diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin en tres centros médicos de México.

Material y métodos: para este estudio se reunió un total de 125 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin de tres centros médicos del país, en quienes se analizó la variante histopatológica y el estadio clínico.

Resultados: la mediana de la edad de los pacientes fue de 29 años, la mayoría fueron hombres (66%), la esclerosis nodular (53.6%) fue la variante más frecuente y la de predominio linfocítico fue la menos común (8%). La mayoría de los casos se encontraban en el estadio II (44.8%). La diferencia entre los subtipos histológicos fue significativa sólo al comparar dos de los centros, mientras el estadio clínico y el resto de los resultados fueron similares.

Conclusiones: en este estudio se muestran algunas similitudes con la casuística de los países desarrollados en cuanto a la proporción y la distribución de los linfomas, de acuerdo con la edad y el sexo.

Palabras clave: enfermedad de Hodgkin, linfoma, síntomas B, variante histológica.

Introducción

La enfermedad de Hodgkin, descrita en 1832 por Sir Thomas Hodgkin, es una neoplasia del tejido linfóide caracterizada por la presencia de células malignas, denominadas células

Abstract

Background: Hodgkin's disease is an entity with characteristic epidemiology. There is variation in its incidence, age, sex distribution, and morphology of Hodgkin's disease in different populations, according to geographic location, socioeconomic and immunologic status. Hodgkin's disease occurrence has been reported in US statistics and there is limited international data, suggesting either genetic or socioeconomic determinants of susceptibility. The anatomic extent of disease and the histological subtype are the primary factors determining the prognosis and optimal therapy.

Objective: To assess the histological variants and clinical states at diagnosis in Hodgkin's disease in three medical centers in Mexico.

Material and methods: In this study, a total of 125 cases of Hodgkin's disease were diagnosed at three medical centers in which histopathic diagnosis and clinical stages were recorded.

Results: Ages ranged from 4 to 87 years, (median: 29). A male predominance was found. Nodular sclerosing was the most frequent histological variant (53.6%) whereas lymphocyte predominance was the least common type (8%). Most of the cases were found in stage II (44.8%), and this, together with stage III, formed 76.8% of all Hodgkin's diseases. Patterns of geographic variation differed among the histological subtypes between two centers, with no significant variation for clinical stage.

Conclusions: This study shows many similarities in proportion of lymphomas, and age and sex distribution of cases, to patterns observed in more economically developed countries. These findings are discussed with a view to further investigation due the limitations of small population studied.

Key words: B symptoms, Hodgkin disease, lymphoma, histological variant.

de Reed-Sternberg, en un fondo de células inflamatorias no neoplásicas.¹ Sobreviene en tres a cuatro de cada 100,000 habitantes, y su frecuencia por edad es una curva bimodal cuyo primer pico ocurre en la tercera década de la vida y el

segundo, después de los 50 años; predomina en varones con una relación 1.4 a 1; sus causas no están completamente esclarecidas.¹⁻⁴ La enfermedad se manifiesta con crecimientos ganglionares indoloros localizados con mayor frecuencia en el cuello (70 %) y en el mediastino (50%).¹ Conforme la enfermedad avanza aparecen síntomas denominados B (fiebre, diaforesis y pérdida de peso mayor a 10% en seis meses), los cuales implican un pronóstico menos favorable. Con la diseminación de la enfermedad, cualquier área ganglionar u órgano puede afectarse y convertirse en una entidad invasiva.¹⁻³ El diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin se realiza con el estudio histológico de un ganglio linfático.^{2,4}

En la literatura internacional es posible observar diferencias en cuanto a su predominio, distribución por edad y variantes histológicas que sugieren susceptibilidades genéticas y socioeconómicas, lo que condiciona la distribución regional de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En México no hay aún estudios comparativos que apoyen esta teoría. En este estudio se analizaron las características clínicas e histológicas al momento del diagnóstico de 125 casos de enfermedad de Hodgkin, estudiados en tres centros médicos del país.

Material y métodos

Se incluyeron todos los pacientes, niños y adultos, con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin estudiados y tratados en tres centros del país, entre mayo de 1997 y junio de 2001. Participaron dos instituciones privadas: el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla y el Hospital San José del Tecnológico de Monterrey, además del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Se revisaron los expedientes clínicos de cada paciente para documentar la edad, el sexo, la fecha de diagnóstico, el estadio clínico, el diagnóstico histopatológico del ganglio linfático, el diagnóstico del aspirado y la biopsia de médula ósea, el informe de la radiografía de tórax y de las

tomografías de tórax y abdomen, así como los resultados de la citometría hemática y del perfil bioquímico.

Para definir la extensión de la enfermedad se utilizó la clasificación elaborada en Ann Arbor y modificada en Cotswold:¹ *estadio I*: afectación de región ganglionar única o de un sitio u órgano extralinfático; *estadio II*: afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma; *estadio III*: afectación de ganglios en ambos lados del diafragma; *estadio IV*: afectación diseminada de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, con o sin crecimiento ganglionar concomitante.

Para la clasificación histopatológica de la biopsia de los ganglios linfáticos se usó la definida en Rye, Nueva York, que incluye cuatro variedades (predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y disminución linfocítica), en las que hay una progresión de la abundancia de los linfocitos a la escasez y de la pobreza de células de RE a un gran aumento de las mismas.^{1,2,4} Para establecer el predominio de los subtipos histológicos y el estadio clínico se compararon los tres grupos en tablas de frecuencia en forma proporcional, por medio de la prueba ji al cuadrado.

Resultados

Se incluyó un total de 125 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin, la mediana de la edad al momento del diagnóstico fue de 29 años, con un rango de cuatro a 87 años, 12% fueron menores de 16 años y 67% mayores de 35 años. Cuarenta y dos de los pacientes eran femeninos (33.6%), con una relación hombre-mujer de 1.9-1. En el cuadro 1 se muestra el predominio de los subtipos histológicos; el más frecuente fue el de esclerosis nodular, seguido por el de celularidad mixta. En el cuadro 2 aparece la distribución según el estadio clínico, 55% de los diagnósticos del estudio se realizaron en los estadios I y II, hubo síntomas B en 65% de todos los casos, de los cuales, sólo 3 (2%) correspondían a estadio I. Catorce de 16 (87%) pacientes a quienes se les ubicó en el estadio IV tuvieron síntomas B. La infiltración neoplásica de la médula ósea se encontró en seis pacientes, cinco de ellos en el estadio IV, con síntomas B y con subtipo histológico de depleción linfocítica, el sexto correspondió a un paciente con enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta, diagnosticado en el estadio III.

En el cuadro 3 se describen las características más sobresalientes de los tres grupos, en los que se encontró diferencia significativa ($p < 0.01$) al cotejar los subtipos histológicos entre dos centros: el Hospital Universitario de

* Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

** Hospital San José, Tecnológico de Monterrey.

*** Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla.

Correspondencia: Dra. Adriana G. Ancer Arellano. Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León. Madero y Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Recibido: junio, 2002. Aceptado: julio, 2002.

la Universidad Autónoma de Nuevo León y el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, pero no hubo diferencias estadísticas cuando se compararon los otros hospitales. En cuanto al estadio clínico al momento del diagnóstico, así como la edad en que sobrevino la enfermedad, no hubo diferencia significativa entre los tres grupos.

Cuadro 1. Frecuencia de subtipos histológicos según la conferencia Rye

Variedad	Número de casos	Porcentaje
Esclerosis nodular	67	53.6%
Predominio linfocítico	10	8%
Celularidad mixta	41	32.8%
Disminución de linfocitos	7	5.6%

Cuadro 2. Estadio clínico de 125 pacientes

Estadio clínico	A	B
I	10	3
II	22	34
III	9	31
IV	2	14

Cuadro 3. Características de los tres grupos

	HU	HSJ	CHMI Puebla
Edad (mediana)	35	30	30
Sexo			
Masculino	31	23	29
Femenino	20	11	11
Variante histológica	*		*
Esclerosis nodular	22	19	26
Predominio linfocítico	20	10	11
Celularidad mixta	4	4	2
Depleción linfocítica	5	1	1
Estadio clínico			
I	3	4	6
II	25	12	19
III	16	15	9
IV	7	3	6
Total de pacientes	51	34	40

HU: Hospital Universitario. HSJ: Hospital San José - Tecnológico de Monterrey. CHMI Puebla: Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. * $p < 0.01$ al comparar la variante histológica del HU y CHMI Puebla.

Discusión

La causa de la enfermedad de Hodgkin no está completamente esclarecida, algunos estudios epidemiológicos su-

gieren un origen infeccioso, el más estudiado es el virus de Epstein Barr, un herpes virus linfotrópico; sin embargo, sólo en la mitad de los casos se ha encontrado el genoma viral. Otros hallazgos, como una mayor frecuencia en los pacientes con antecedente de amigdalectomía, los primogénitos y un nivel socioeconómico alto, así como ciertos antígenos HLA sugieren que hay factores genéticos y ambientales que participan en la génesis de la enfermedad.¹⁻⁴

Los resultados de los estudios realizados en Estados Unidos en cuanto a la incidencia de la enfermedad de Hodgkin difieren de los de la literatura internacional, lo cual sugiere que existe una susceptibilidad genética y socioeconómica que condiciona la distribución de las variantes histológicas relacionadas con la edad.⁵ En este estudio participaron tres hospitales, dos de ellos privados, uno de Monterrey, otro en Puebla y el Hospital Universitario de la ciudad de Monterrey y no se encontró diferencia al comparar los estadios clínicos y las variantes histológicas entre los dos hospitales privados, ni entre los dos hospitales de la ciudad de Monterrey, pero sí en la comparación de uno privado, en la ciudad de Puebla, con el Hospital Universitario en Monterrey, que atiende a población abierta. Aún y con esta diferencia el subtipo más frecuente fue el de esclerosis nodular, de buen pronóstico en general, la mayoría de los pacientes fueron mayores de 35 años (67%) y sólo una pequeña proporción en niños (12%) menores de 16 años. En Estados Unidos y en los países de la comunidad europea se observa una frecuencia baja en la infancia y mayor en los adultos jóvenes y las variedades histológicas más frecuentes son la esclerosis nodular (hasta en un 65-70%) y la celularidad mixta (26%). En este estudio los resultados fueron de 53 y 32%, respectivamente. En los países del centro y este de Europa, y en los Bálticos, hay una variante de este patrón, con similar incidencia en los adultos jóvenes, pero mayor número de casos en niños.⁵⁻⁷ En Asia se registra una resistencia genética a la enfermedad de Hodgkin; el número de casos de esta enfermedad entre los chinos, los japoneses, los filipinos y los indúes es menor si se compara con los norteamericanos.⁸⁻⁹ En regiones particulares, como India, la variante histológica más frecuente es la celularidad mixta (57%) que, junto con la depleción linfocítica, representan 68% de los casos, siendo la esclerosis nodular sólo el 9%; similares características se encontraron en 83 casos estudiados en Etiopía, en donde sólo se describe uno de esclerosis nodular.⁸ En América del Sur hay una alta frecuencia de enfermedad de Hodgkin en la infancia, un predo-

minio de los subtipos de celularidad mixta y de depleción linfocítica, y de casos en estadios avanzados de la enfermedad (estadios III y IV).¹⁰⁻¹²

Las diferencias geográficas en la frecuencia de la enfermedad de Hodgkin parecen ser paralelas al nivel de desarrollo industrial; el subtipo de esclerosis nodular y los estadios I y II son los predominantes en los países desarrollados, en comparación con países de nivel socioeconómico menos favorable en los que son más frecuentes los tipos de celularidad mixta y de depleción linfocítica, la detección en estadios avanzados y, por consecuencia, un peor pronóstico con una mala respuesta al tratamiento.

A pesar de que es un estudio limitado porque se realizó en un pequeño grupo de pacientes, la información que de él se deriva es notable y valiosa, ya que se encontró que la distribución de la enfermedad es similar a la de poblaciones industrializadas; sin embargo, hubo muchos casos en fases tardías al momento del diagnóstico y con variantes histológicas que implican un pobre pronóstico. Es importante resaltar que en el Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León la edad de los pacientes al momento del diagnóstico era mayor comparada con la de las instituciones privadas; sin embargo, el estadio clínico en los tres centros fue similar y sólo se encontró diferencia significativa cuando se comparó la variante histológica de este hospital de Nuevo León con el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, lo cual sugiere que en nuestro país existen diferencias regionales en cuanto a la variedad histológica y que es menos probable que ésta se deba

al nivel socioeconómico de la población, lo cual se deberá corroborar con estudios que incluyan un mayor número de pacientes.

REFERENCIAS

1. Stein RS. Hodgkin disease. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, *et al.* Wintrobe's clinical hematology, 10th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999:2538-71.
2. Horning SJ. In: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS. Williams hematology, 6^a ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1215-35.
3. Ruiz-Argüelles. Fundamentos de hematología, 2^a ed. México: Médica Panamericana, 2001:239-50.
4. Cotran RS, Kumar V, Collins T, *et al.* Robbins pathologic basis of disease, 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1999:670-5.
5. Macfarlane GJ, Evstifeeva T, Boyle P, Grufferman S. International patterns in the occurrence of Hodgkin's disease in children and young adult males. *Int J Cancer* 1995;61:165-9.
6. Glaser SL, Jarrete RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clinical Haematol* 1996;9(3):401-16.
7. Glaser SL. Regional variation in Hodgkin's disease incidence by histologic subtype in US. *Cancer* 1987;60:2841-7.
8. Talvalkar GV, Sampat MB, Gangadharan P. Hodgkin's disease in western India: Review of 1082 cases. *Cancer* 1982;15:353-9.
9. Glaser SL, Hsu JL. Hodgkin's disease in Asians: Incidence patterns and risk factors in population-based data. *Leuk Res* 2002;26:261-9.
10. Kirchoff LV, Evans AS, McClelland KE. A case control study of Hodgkin's disease in Brazil. I. Epidemiologic aspects. *Am J Epidemiol* 1980;112:595-608.
11. Merk K, Bjorkholm M, Rengifo E. Epidemiological study of Hodgkin's disease in Cuba and Sweden. *Oncology* 1990; 47:246-50.
12. Hu E, Hufford S, Lukes R, *et al.* Third world Hodgkin's disease at Los Angeles County-University of Southern California Medical Center. *J Clin Oncol* 1988;6:1285.

Artículo original**Factores de riesgo para la esteatohepatitis no alcohólica**

Linda E. Muñoz Espinosa,* Janett Guadalupe Claudio Espiricueta,* Karla Angélica Maya Treviño,* María Guadalupe Rodríguez López*

Resumen

Introducción: la esteatohepatitis no alcohólica es una enfermedad que sobreviene en pacientes con consumo de alcohol menor de 40 gramos por semana, sin asociarse con otro padecimiento hepático. Se ha reportado una alta incidencia de factores concomitantes de este padecimiento, como el sexo femenino, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y las hiperlipidemias.

Objetivo: en este estudio se describen los factores de riesgo de la esteatohepatitis no alcohólica en los pacientes de la Unidad de Hígado del Hospital Universitario Dr. José E. González.

Material y métodos: se revisaron 45 expedientes de los cuales se excluyeron dos por tener un consumo de alcohol mayor de 40 gramos por semana. Se determinó el índice de masa corporal (IMC) y se realizaron pruebas de funcionamiento hepático, perfil de lípidos, alfa-fetoproteína y marcadores virales para el VHB y VHC. Como métodos de diagnóstico se utilizaron la biopsia hepática, el ultrasonido, y/o la tomografía axial computada, y/o la resonancia magnética nuclear.

Resultados: el 59% tenía sobrepeso (IMC > 25) y 36% obesidad (IMC > 30); 59% de los pacientes tuvieron elevación de AST y/o ALT en más de una vez del valor del límite superior normal (VLSN); el colesterol (62%) y los triglicéridos (50%); y 19% cursaba con diabetes mellitus tipo 2 (19%). En la biopsia (N = 13) se encontró esteatosis (85%), hepatitis crónica activa (7.69%), fibrosis (31%) y cirrosis (8%).

Conclusiones: el 63% de los casos fueron del sexo masculino. El método diagnóstico más utilizado fue el ultrasonido. Los factores de riesgo para la esteatohepatitis no alcohólica se relacionaron en 90% con la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad (IMC > 30 kg/m²) y/o las hiperlipidemias.

Palabras clave: esteatohepatitis no alcohólica, factores de riesgo.

Abstract

Introduction: Non alcoholic steatohepatitis (NASH) presents in patients consuming less than 40 gr. of alcohol per week, without evidence of another etiology of liver disease. A high incidence of factors associated with NASH has been reported, such as: female sex, obesity, type 2 diabetes mellitus (DM2), hyperlipidemia.

Objective: The aim of this study was to describe the risk factors of non-alcoholic steatohepatitis in patients at the Liver Unit at the Dr. José E. Gonzalez University Hospital.

Material and methods: 45 files were checked up; two were rejected for having an alcohol consumption of more than 40 gr per week. There were analyzed: body mass index (BMI), liver function tests, lipids profile, alpha-fetoprotein, hepatitis B and C markers. The hepatic biopsy, biochemical profile, ultrasonogram, and/or computerized axial tomography, and/or nuclear magnetic resonance, were used as diagnostic methods.

Results: 59% of the patients were overweight and 36% had obesity; 59% of patients showed increased serum levels of AST and/or ALT above the upper limit of normal; 62% had high cholesterol and 50% high level of triglycerides; 19% had DM 2 and 8%, cirrhosis.

Conclusions: 63% were male. The most used diagnosis method was the ultrasonogram. The risk factors for NASH in 90% were related to DM 2 and /or obesity (BMI > 30) and/or hyperlipidemias.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, risk factors.

Introducción

La esteatohepatitis no alcohólica es una enfermedad que sobreviene en pacientes con consumo de alcohol menor de 40 gramos por semana.¹⁻³ Las alteraciones hepáticas que ocurren son: infiltración de grasa macrovesicular, con cambios inflamatorios, acompañados o no de necrosis focal;

* Facultad de Medicina, Unidad de Hígado, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Correspondencia: Dra. Linda Muñoz Espinosa. Unidad de Hígado, Universidad Autónoma de Nuevo León. Madero y Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, 64460, Monterrey, Nuevo León, México.
Recibido: junio, 2002. Aceptado: julio, 2002.

fibrosis e, inclusive, cirrosis.⁴⁻⁸ Se estima que es la causa más probable de la cirrosis criptogénica.^{1,5,9} Para el diagnóstico de esta enfermedad deben excluirse otras causas de daño hepático, como las hepatitis C y B, las enfermedades metabólicas (enfermedad de Wilson), las autoinmunitarias y las colestásicas, etc.^{1,6,8,10}

La esteatohepatitis no alcohólica tiene una prevalencia del 2 al 3% en la población general de Estados Unidos.^{8,11,12} Es una enfermedad hepática con pronóstico benigno; en la mayoría de los casos los pacientes están asintomáticos (45-100%).^{1,5,6,8,11} Se ha reportado una alta incidencia de factores asociados con la esteatohepatitis no alcohólica, que incluyen el sexo femenino (65-83%),⁸ la diabetes mellitus tipo 2, la hiperlipidemia y la obesidad.^{1,2,4-6,9,13-15} La concomitancia de la diabetes mellitus y la esteatohepatitis no alcohólica varía del 28 al 55%.⁸ En un estudio de revisión se concluyó que más de una tercera parte de los pacientes tienen diabetes mellitus tipo 2 o hiperglicemia al momento del diagnóstico.¹³ La relación entre la esteatohepatitis no alcohólica y la obesidad se ha confirmado repetidamente. Entre 60 y 95%⁸ de los pacientes tienen obesidad (IMC > 30 kg/m²).¹³ Se ha reportado que la obesidad tiene una mayor asociación con la fibrosis hepática severa.^{2,11,13} Del 20 al 92%⁸ de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tienen anormalidades en el metabolismo de los lípidos (elevaciones séricas de triglicéridos y/o colesterol total).^{6,13}

En la patogénesis de la esteatohepatitis no alcohólica se involucra la participación de la insulina, la generación de los ácidos grasos, la endotoxina y las citocinas. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la deficiencia de insulina aumenta la lipólisis con un incremento en la movilización y la síntesis de los ácidos grasos en el hígado que, por sí mismos son potencialmente citotóxicos, actúan debilitando la integridad de la membrana celular y causan inflamación y, por lo tanto, muerte celular y fibrosis. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) también participa en la progresión de la enfermedad hepática y se caracteriza porque tiene la capacidad de inducir a otras citocinas, como las interleucina 6 (IL-6) y la 8 (IL-8).¹⁶

La sospecha de esteatohepatitis no alcohólica se establece por las anormalidades en las pruebas de funcionamiento hepático, entre las que predominan el incremento de las concentraciones de las alanino-amino-transferasas con una proporción aspartato aminotransferasa / alanino aminotransferasa (AST/ALT) menor de 1.^{2-4,6,8,19}

Las técnicas de imagen que se han utilizado como métodos de diagnóstico incluyen al ultrasonido, con una sensi-

bilidad para la esteatosis del 89 al 95% y una especificidad del 84 al 93% y para la fibrosis, del 57 al 77% y 85 al 89%, respectivamente.²⁷ Con la resonancia magnética nuclear en T1 se observa mejor la esteatosis. La tomografía axial computada también es de utilidad para el diagnóstico.^{6,19,20,27}

La mejor prueba diagnóstica para confirmar la esteatohepatitis no alcohólica y valorar la estratificación de la esteatosis en estos pacientes es la biopsia hepática.^{6,15,9} En las biopsias del 80% de los pacientes hay cambios; un 33% tienen inflamación portal, un 29% fibrosis y un 3% cirrosis.⁴

El tratamiento de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica se ha enfocado al manejo de sus enfermedades asociadas, como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipidemia, además se usa el tratamiento con fármacos, como el ácido ursodesoxicólico, el gemfibrozil, la betania, la N-acetilcisteína, el alfa-tocoferol, el troglitazone y la metformina.²¹⁻²⁷

Objetivo

Describir los factores de riesgo de la esteatohepatitis no alcohólica de los pacientes de la Unidad de Hígado del Hospital Universitario Dr. José E. González.

Material y métodos

Se revisaron los expedientes de 45 pacientes con diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica vistos en la consulta de la Unidad de Hígado de enero de 2000 a julio de 2001, se excluyeron dos enfermos por tener un consumo de alcohol mayor de 40 gramos por semana. De los 43 pacientes, 16 (37%) fueron mujeres y 27 (63%) hombres; con una edad promedio de 50 años para las mujeres (39-69) y de 44 para los hombres (26-72).

Se excluyeron otras formas de enfermedad hepática como las hepatitis viral y autoinmunitaria, la enfermedad metabólica y la cirrosis biliar primaria.

Los autoanticuerpos se valoraron en siete pacientes (16.4%): cinco tenían anticuerpos antimitocondria, cuatro antinucleares, cinco antimicrosoma hepato-renal y cuatro anticuerpos antimúsculo liso.

Se determinó el IMC con la fórmula peso en kg/talla en metros.² Se consideraron obesos si tenían un IMC > 30 y con sobrepeso si el IMC > 25.

A los pacientes se les realizaron las siguientes pruebas de funcionamiento hepático: (AST, ALT), bilirrubina total, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltranspeptidasa, proteínas totales (albúmina y globulina), perfil de lípidos (colesterol

total, triglicéridos, lipoproteínas de alta y de baja densidad), determinación de glucosa y alfa fetoproteína. De 43 sujetos, únicamente 38 tuvieron valores de ALT y 39 de AST. Los marcadores virales crónicos para hepatitis B y C se realizaron en 33 pacientes, al 100% se les realizó el antígeno de superficie para hepatitis B (AgsVHB), a 11 (33%) se les determinó el anticuerpo contra antígeno de superficie para hepatitis B (anti AgsVHB), a 28 (84.8%) el anticuerpo contra antígeno core total de hepatitis B (anticore total), a 11 (33%) el antígeno e VHB (Ag e VHB), a 9 (27%) el virus de la hepatitis C (Anti VHC). De los 43 pacientes estudiados, a 37 (86%) se les realizaron estudios de imagen (ultrasonido, tomografía axial computada y/o resonancia magnética nuclear) y en 13 (30%) se utilizó la biopsia hepática para establecer el diagnóstico.

Resultados

La media del IMC fue de 29.91, con un rango de 23.42-47.07 (n = 39). Los pacientes obesos (IMC > 30) fueron 14 (36%) y los que tuvieron sobrepeso (IMC >25) 23 (59%) [figura 1]. En 19 pacientes (49%) se encontró elevación de la ALT más de una vez sobre el valor del límite superior normal (VLSN), con un rango de 1.06-5.43 veces, y en 23 (59%), elevación de la AST más de una vez del VLSN, con un rango de 1.18-5.83 veces (figura 2). En 15 pacientes (38%) había elevación de ambas transaminasas. La media de bilirrubina total fue de 1.06 mg/dL (0.5-3.8), de proteínas totales fue de 7 g/dL (6-8.1), de albúmina de 4.1 g/dL (2.1-5.1), de globulina de 2.8 g/dL (1.6-3.9), de gammaglutamiltranspeptidasa de 95.16 UI/L (16.9-767), de fosfatasa alcalina de 91.4 UI/L (44-263), el 62% (25/40) tuvieron elevado el colesterol (>200 mg/dL) y el 50% (20/40), los triglicéridos elevados mayores de 160 mg/dL (figura 3). Un 19% de los pacientes (8/43) padecía de diabetes mellitus tipo 2 (figura 4). En todos los pacientes estudiados el marcador viral crónico Anti VHC (n = 33) se encontró negativo. Sólo dos pacientes tuvieron historia de contacto con el virus de la hepatitis B, uno con el Anti Ag s VHB y otro con Anti core total y Anti Ag e VHB positivos.

El resultado de los siete pacientes (16.4%) que se les valoraron los autoanticuerpos fue negativo.

De los 37 pacientes con estudios de imagen, 23 (62%) tuvieron esteatosis hepática grado I-II y 2 (5%), datos sugestivos de cirrosis. Se realizó biopsia hepática a 13 pacientes (30%) y se encontró esteatosis grado I-II en 11 (85%), hepatitis crónica activa en uno (8%), fibrosis en cuatro (31%) y cirrosis en uno (8%) [figura 5].

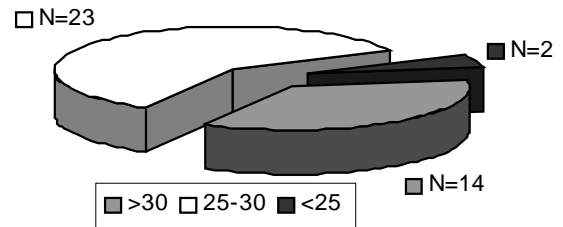


Figura 1. Índice de masa corporal en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (n = 39).

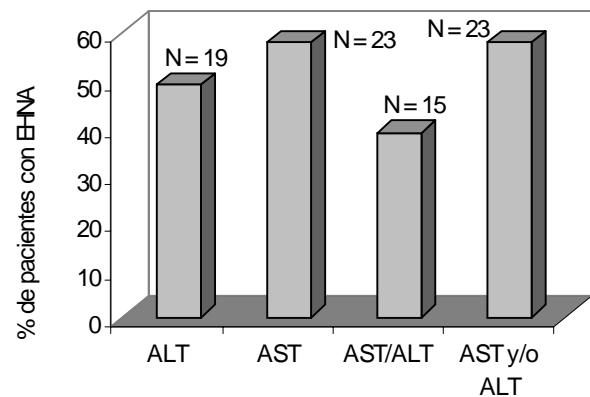


Figura 2. Transaminasas elevadas más de una vez del límite superior normal (n = 39).

Discusión

La esteatohepatitis no alcohólica es un padecimiento que hasta hace poco se identificó como la posible causa de la hepatopatía crónica criptogénica. Aunque se piensa que en general tiene un pronóstico benigno, del 7 al 26% de los pacientes que la padecen pueden tener cirrosis hepática.^{2,27} En la población aquí estudiada se encontró, por medio de la biopsia, que 8% de los pacientes tenían cirrosis hepática; la mayoría (63%) eran del sexo masculino, a diferencia de lo referido en la literatura, donde se reporta que esta enfermedad sobreviene principalmente en las mujeres.^{1,2,4-6,9,13-15} Existen varios factores de riesgo bien identificados para enfermar de esteatohepatitis no alcohólica, como la obesidad, la diabetes mellitus y las hiperlipidemias. El porcentaje de pacientes con diabetes mellitus fue del 19% en este estudio, similar al reportado en la literatura (22-55%). La obesidad se ha reportado como uno de los factores de riesgo más frecuentes (del 60-95%),⁸ pero en nuestra población sólo 33% de los pacientes la padecía,

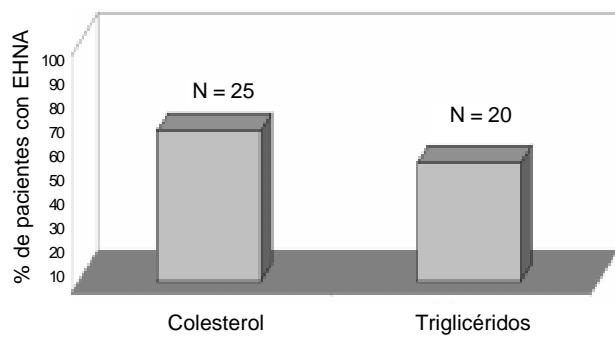


Figura 3. Elevación del colesterol y los triglicéridos en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (n = 40).

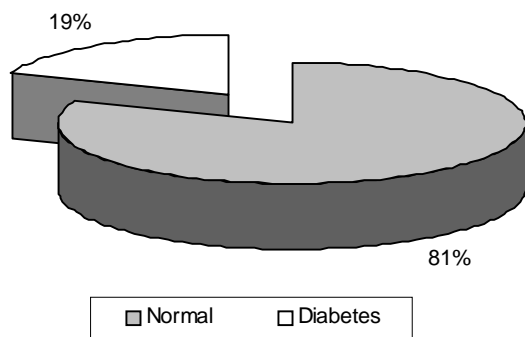


Figura 4. Pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2.

sin embargo 58% tenía sobrepeso. En este estudio se encontró que el factor de riesgo más relacionado con la esteatohepatitis no alcohólica fue la hiperlipidemia (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia) que se encontró en 75% de la población, lo cual concuerda con la mayor parte de los estudios publicados, en los que se refiere del 20 al 81%.¹³

Al momento del diagnóstico, las pruebas de funcionamiento hepático de los pacientes, en particular de las transaminasas (AST y ALT), estuvieron alteradas más de una vez del VLSN en 50 y 58%, respectivamente.

El ultrasonido fue el método de diagnóstico más utilizado (79%), probablemente por ser poco costoso y accesible para la mayoría de los pacientes, además de que no es invasivo. En este estudio se realizó la biopsia hepática en un grupo pequeño de pacientes; 8% tuvieron cirrosis.

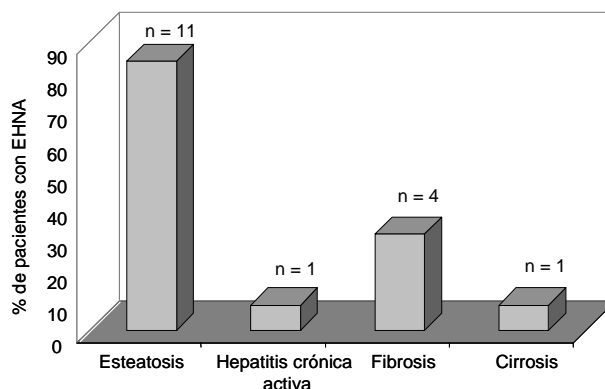


Figura 5. Resultados de la biopsia hepática (n = 13).

Conclusiones

La mayoría de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica en este estudio fueron del sexo masculino. El factor de riesgo predominante para la esteatohepatitis no alcohólica en esta población fueron las hiperlipidemias (75%); sin embargo, se observó que en 90% de los pacientes estudiados había uno o más factores relacionados de riesgo, como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y las hiperlipidemias.

Las enzimas hepáticas que más se elevaron en la muestra estudiada con esteatohepatitis no alcohólica fueron las AST y/o ALT, en 58% de los pacientes.

En la población de este estudio predominó el sobrepeso en comparación con la obesidad.

El ultrasonido fue el método de diagnóstico más utilizado.

REFERENCIAS

- Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
- Fletcher LM, Kwong-Gain I, Powell EE, Powell LW, Halliday JW. Markers of chronic alcohol ingestion in patients with nonalcoholic steatohepatitis: An aid to diagnosis. *Hepatology* 1991;13:455-9.
- Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Buchman AL. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2000;32:3-10.
- García-Monzón C, Martín-Pérez E, Iacono OL, *et al.* Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000;33:716-24.

6. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999;19:221-9.
7. Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM, *et al.* Mitochondrial abnormalities in nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:430-4.
8. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17-26.
9. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: A follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-9.
10. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3-16.
11. Wanless IR and Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
12. De la Mora G, Olivera M, De la Cerda R, Arista J, Kershenobich D, Uribe M. Esteatohepatitis no alcohólica: Experiencia de 10 años en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Invest Clin* 1994;46:85-92.
13. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:27-41.
14. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: Tightening the morphological screws on an hepatic rambler (editorial). *Hepatology* 1995;21:1742-3.
15. Bernal-Reyes R, Sáenz Labra A, Bernardo-Escudero R. Prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Estudio comparativo con diabéticos. *Rev Gastroenterol Mex* 2000;65:58-62.
16. Tilg H and Diehl AM. Mechanism of disease: Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467-76.
17. Grunfeld K, Adi S, Soued M, Moser A, Fiers W, Feingold KR. Search for mediators of the lipogenic effects of tumor necrosis factor: Potential role for interleukin 6. *Cancer Res* 1990;50:4233-8.
18. McClain C, Hill D, Schmidt J, Diehl AM. Cytokines and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1993;13:170-82.
19. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-71.
20. Siegelman ES, Rosen MA. Imaging of hepatic steatosis. *Semin Liver Dis* 2001;21:71-80.
21. Angulo P, Lindor K. Treatment of nonalcoholic fatty liver: Present and emerging therapies. *Semin Liver Dis* 2001;21:81-8.
22. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-9.
23. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, *et al.* Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcohol induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-7.
24. Battle EH, Hespeneheide EE, Caldwell SH. Pilot study of troglitazone (rezulin) for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;28:304A.
25. Guma G, Viola L, Thome M, *et al.* Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of prospective clinical controlled trial. *Hepatology* 1997;26:387A.
26. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384.
27. Reid A. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121:710-23.
28. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000;136:734-8.

Artículo original**Frecuencia de la infección con VHC, VHB o VIH no diagnosticada en pacientes hepatópatas**

Eva Tamez-Treviño, Rolando Tijerina-Menchaca,* Francisco Bosques-Padilla,** Roberto Rangel-Orozco,* Armando Isibasi,*** María del Socorro Flores-Castañeda**

Resumen

Antecedentes: las hepatitis virales son un problema de salud mundial. Un porcentaje alto de las personas infectadas con el VHC o con el VHB son asintomáticas, pero pueden progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Objetivo: conocer la frecuencia de infección causada por los virus hepatotrópicos (B y C) y VIH en 131 sueros de pacientes con diagnóstico de hepatopatía de causa diversa, internados en el Hospital Universitario Dr. José E. González de Monterrey, Nuevo León, debido a la posibilidad de transmisión viral intrahospitalaria a través de los pacientes infectados no diagnosticados.

Material y métodos: se buscaron por análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) HBsAg, anticuerpos anti-VHC y anticuerpos anti-VIH. Los anticuerpos anti-VHC se confirmaron por inmunoensayo en línea (RIBA).

Resultados: de los 131 pacientes estudiados sólo cinco estaban diagnosticados clínicamente con hepatitis viral, el resto ingresó por problemas hepáticos de otras causas; sin embargo, en este estudio se encontró que 13 pacientes tenían hepatitis C (9.92%), cuatro hepatitis B (3.05%) y uno tenía VIH (0.76%). En total, 12 enfermos tenían hepatitis viral sin identificar.

Conclusiones: se confirma el riesgo alto por exposición ocupacional al que se somete el personal hospitalario al tratar a estos pacientes y el riesgo potencial de transmisión nosocomial para otras personas hospitalizadas, ya que se informa de la probabilidad de que los viales de dosis múltiple de medicamento IV sean fuente de contagio de virus. Se deben realizar grandes esfuerzos para prevenir la transmisión nosocomial de infecciones virales a partir de los pacientes sin diagnosticar.

Palabras clave: hepatitis, VHC, VHB, hepatópatas, infección nosocomial, transmisión nosocomial, absceso hepático amibiano.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud estima que las hepatitis causadas por virus son un problema de salud mundial.¹ La hepatitis B provoca un millón de muertes anuales en el mundo.² La vacunación contra el virus de la hepatitis B (VHB) decrece el riesgo y la frecuencia del cáncer primario

Abstract

Background: Viral hepatitis is a worldwide health problem. High percentage of non-symptomatic HCV or HBV infected people progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Objective: To determine the frequency of HBV, HCV or HIV infection on 131 serum samples from patients with diverse hepatic diseases, hospitalized at the Hospital Universitario Dr. José E. González at Monterrey, Nuevo León, because of the possibility of nosocomial viral transmission from exposure to undiagnosed infected patients through their hospital stay.

Material and methods: The ELISA serum screening were done for HBsAg, anti-HCV antibodies and anti-HIV antibodies. Positive sera for HCV antibodies were confirmed by a RIBA test.

Results: Only five of the 131 patients studied had the clinical diagnosis of viral hepatitis at their hospital admission. In these study, we found out 13 patients positive for hepatitis C antibodies (9.92%), four with HBsAg (3.05%) and one positive for HIV antibodies (0.76%).

Conclusions: We want to emphasize the potential risk represented by those 12 non-diagnosed infected patients for the health care-workers and other non-infected, because it has been proposed that shared multidose vials of different medical IV solutions can be the source of transmissions of this viral infection. Measures to prevent hospital transmission from undiagnosed infected patients must be overstressed.

Key words: hepatitis, HCV, HBV, nosocomial infection, nosocomial transmission, liver amoebic abscess.

de hígado³. Se calcula que en 30% de las personas infectadas no hay signos o síntomas de hepatitis; sin embargo, la infección se transmite por las relaciones sexuales, la sangre o de la madre al hijo durante el parto, además de otras formas.² Las personas infectadas con el VHB pueden estar infectadas con otros virus, lo que agrava el padecimiento.

La principal causa del trasplante hepático se debe a la cirrosis por el virus de la hepatitis C (VHC)⁴. Muchos enfermos no saben que portan el VHC, ya que la progresión a la enfermedad clínicamente significativa es lenta. Del 60 al 70% de los infectados después de 20 ó 30 años sufre hepatitis crónica, en el 10 al 20% progresa a cirrosis y, de ellos, 25% muere por insuficiencia hepática. Casi 5% manifiesta carcinoma hepatocelular.⁵

El VHC se transmite por contacto directo con la sangre humana. Las causas principales del contagio son: las transfusiones, la reutilización de agujas y jeringas no esterilizadas en forma adecuada. El contagio por relaciones sexuales con personas infectadas se considera menor a 20% cuando no hay factores de riesgo de contagio percutáneo, y en el 10 al 20% de los casos no se ha identificado la fuente de contagio.⁴

Las personas transfundidas o transplantadas antes de 1992 o los pacientes hemofílicos que recibieron hemoderivados producidos antes de 1987 constituyen un grupo de alto riesgo para la infección con VHC. Otro grupo de riesgo lo constituyen los enfermos con hemodiálisis crónica,⁶ al igual que los hijos de las madres infectadas y los trabajadores de la salud expuestos a agujas contaminadas con sangre infectada con VHC. En un estudio realizado en este laboratorio a estudiantes del primer año de medicina de la UANL, se encontró que la frecuencia de seropositividad para VHC fue ocho veces mayor que la del antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), ninguno de los 12 que resultaron positivos tenía los síntomas clínicos de la hepatitis ni antecedentes de riesgo, además todos fueron negativos a VIH.⁷

Dada la incidencia alta que encontramos en este medio y la posibilidad de transmisión nosocomial del virus de la hepatitis C a través de pacientes no diagnosticados, se decidió determinar la frecuencia de infección por los virus hepatotrópicos (B y C) y VIH en los sueros de los pacientes

con hepatopatías de causa diversa, ingresados en el Hospital Universitario Dr. José E. González, de la Ciudad de Monterrey, Nuevo León.

Material y métodos

Población estudiada

Se incluyeron 131 sueros de pacientes, con una edad promedio de 37 ± 16 años. Del sexo femenino eran 27 y 104 del masculino, todos estaban en un protocolo de diagnóstico de amibiasis invasiva e ingresaron al hospital con diagnóstico de hepatopatía.

Determinación sérica de HBsAg y de anticuerpos anti-VHC

Se realizaron pruebas de tamizaje por análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para buscar HBsAg y anticuerpos anti-VHC en los sueros de los hepatópatas. (Monolisa anti-HCV[®] y Monolisa HBsAg[®]). A los pacientes con ELISA positiva para VHC se les hizo la prueba confirmatoria de inmunoensayo en línea (RIBA) [Desiscan[®], HCV Immunoblot]. Ésta es altamente específica y muy útil en poblaciones de bajo riesgo. En la RIBA se usan antígenos recombinantes de VHC. Todos los ensayos se hicieron de acuerdo con las instrucciones del proveedor (Sanofi Diagnostics Pasteur, Francia).

Determinación sérica de anticuerpos anti-VIH

Se buscaron anticuerpos anti-VIH por ELISA (Genelavia Mixt). La confirmación de los positivos se hizo por western-blot. Todos los ensayos se realizaron de acuerdo con las instrucciones del proveedor (Sanofi Diagnostics Pasteur, Francia).

Análisis estadístico

Se comparó con la prueba de la chi al cuadrado para la frecuencia de infección por VHC entre los grupos de los pacientes con hepatopatía por alcohol y la de los enfermos con absceso hepático amibiano.

Resultados

Según el diagnóstico de ingreso se incluyeron 57 sueros de pacientes con absceso hepático amibiano confirmado por el western-blot para amibiasis invasiva,⁸ con lesión hepática demostrada por ecografía y/o tomografía axial computada y un cuadro clínico compatible con absceso hepático amibiano. También se incluyeron cinco pacientes con hepatitis viral (tres con el virus de la hepatitis B y

* Centro Regional de Control de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina.

** Departamento de Gastroenterología. Hospital Universitario Dr. José E. González. Universidad Autónoma de Nuevo León.

*** Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dra. María del Socorro Flores. Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León. Madero y Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Tel.: (01-81) 8329-4166.

E-mail: floresgms@yahoo.com

Recibido: junio, 2002. Aceptado: julio, 2002.

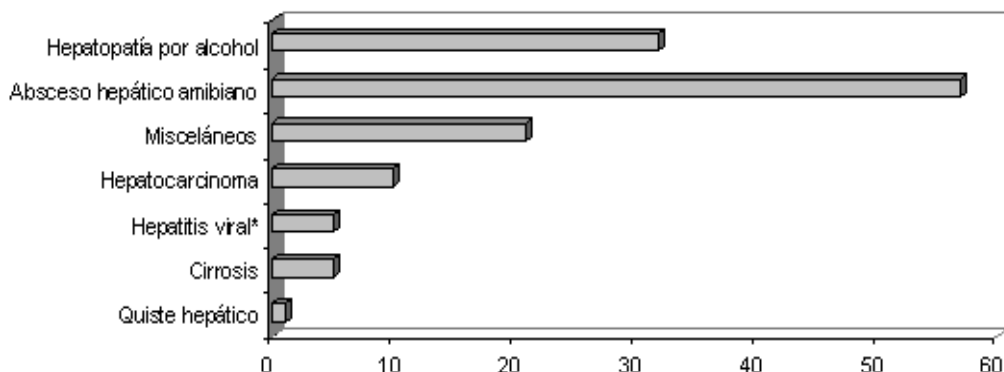


Figura 1. Distribución por diagnóstico del grupo de hepatópatas estudiados. * VHC o VHB

dos con el virus de la hepatitis C), 10 con carcinoma hepatocelular; con hepatopatía alcohólica, 32; 1 con quiste hepático, 5 con cirrosis y 21 que se agruparon como misceláneos (figura 1).

A los sueros de los 131 pacientes se les practicaron las pruebas para detectar el HBsAg y los anticuerpos anti-VHC con el objeto de clasificar correctamente a los pacientes con

hepatitis viral que estuvieran diagnosticados con otra enfermedad hepática. Se clasificó a cinco pacientes como hepatópatas por alcoholismo con anticuerpos anti-VHC, al igual que dos pacientes con absceso hepático amibiano y uno del grupo misceláneo. En la figura 2 se muestran algunos de los resultados de la prueba de RIBA. Todos los pacientes con la prueba de ELISA positiva anti-VHC dieron positivo en la prueba confirmatoria por RIBA. Aunque los anticuerpos del suero del paciente de la tirilla 21 reconocieron dos bandas muy débilmente, la RIBA se consideró positiva.

En cuatro pacientes el HBsAg se encontró positivo. Un paciente con antecedentes de hepatitis B fue negativo para HBsAg, pero positivo para anticuerpos anti-VHC y uno más con coinfección con el virus de la hepatitis B y C (cuadro 1). En todos los sueros se buscaron anticuerpos anti-VIH, pero sólo un paciente con absceso hepático amibiano fue positivo, confirmado por western-blot (cuadro 1). Al comparar la frecuencia de los pacientes con anticuerpos anti-VHC que no se habían detectado en los grupos con el mayor número de pacientes (hepatopatía alcohólica y absceso hepático amibiano), se determinó una frecuencia mayor en los hepatópatas por alcohol (15.6%), que en la del grupo con absceso hepático amibiano (5.2%). Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.09$).

En la figura 3 se muestra que 17 personas fueron positivas para el virus de la hepatitis. De éstos, 13 pacientes tenían hepatitis C lo que representa un 9.92% y cuatro con hepatitis B (3.05%), de manera que 12 pacientes tenían hepatitis viral y no se habían diagnosticado correctamente, ni tampoco al que tenía VIH (0.76%).

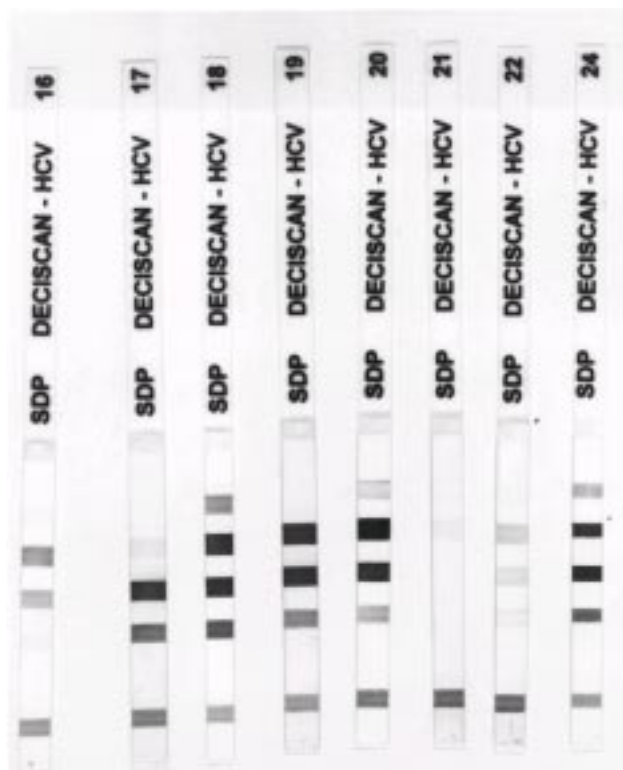


Figura 2. Resultados de la prueba RIBA confirmatoria de anticuerpos anti-VHC.

Cuadro 1. Resultados de las pruebas para determinar HBsAg, anticuerpos anti-VHC y anticuerpos anti-VIH

Grupo Prueba	HA n=32	HCA n=10	HVC n=3	HVB n=2	QH n=1	C n=5	AHA n=57	M n=21	Total n=131
Anticuerpos anti-VHC	5	0	3	2*	0	0	2	1	13
HBsAg	0	1	0	1*	0	0	1	1	4
VIH	0	0	0	0	0	0	1	0	1

HA = hepatopatía alcohólica; HCA = hepatocarcinoma; HVC = hepatitis viral por VHC; HVB = hepatitis viral por VHB; QH = quiste hepático; C = cirrosis; AHA = absceso hepático amibiano; M = misceláneos. * 1 tiene las dos pruebas positivas para virus de la hepatitis.

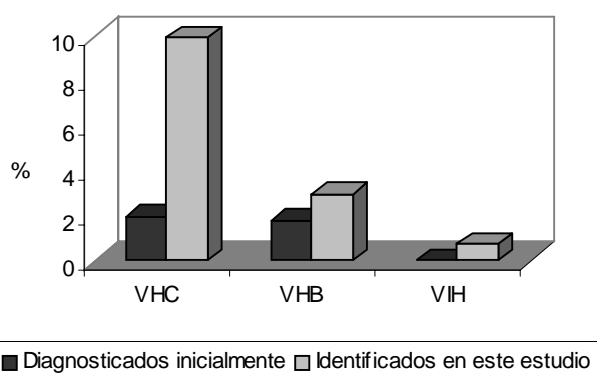


Figura 3. Pacientes con infecciones virales

Discusión

En este estudio con pacientes con hepatopatías diversas se encontró una proporción tres veces mayor de enfermos con anticuerpos anti-VHC (9.95%) que con HBsAg (3.05%) y 13 veces más que para VIH (0.76%). La proporción de seropositivos fue mayor que la de un estudio previo realizado en una población de 774 estudiantes universitarios en Monterrey, no considerada de riesgo alto, donde hubo 1.03% positivos para el virus de la hepatitis C, mientras que sólo se encontraron 0.13% positivos para HBsAg.⁷ Ayala Gaytán y colaboradores en su estudio encontraron que de 78,566 donadores de sangre potenciales del Hospital de Especialidades número 25 del IMSS, en Monterrey, 0.47% fueron positivos para el virus de la hepatitis C; 0.16% para HBsAg y 0.12% para VIH.⁹ Por el contrario, Kato-Maeda y colaboradores, encontraron en la sala de urgencia de un hospital de enseñanza en la Ciudad de México que de 909 pacientes 7.8% tuvieron virus de la hepatitis C; 6.9% virus de la hepatitis B; 3.3% VIH y 2.8% HTLV I/II.¹⁰ Las diferencias en el predominio de los anticuerpos en estos estudios se explica por las distintas características de las poblaciones estudia-

das; sin embargo, en todas hubo una frecuencia mayor del virus de la hepatitis C con respecto a las otras infecciones virales analizadas.

En la población estudiada en este trabajo se encontró un paciente con resultados positivos para anticuerpos anti-VHC y para HBsAg, y otro más con antecedentes de hepatitis B sin HBsAg, pero con anticuerpos anti-VHC. Existe la posibilidad de que en este paciente el HBsAg no se expresó en el momento en que se tomó la muestra de sangre, y que pudiera ser positivo con anticuerpos anti-core o con DNA de VHB. El grupo de Sagnelli encontró que de 205 pacientes con hepatitis crónica, 88 tenían anticuerpos anti-VHC/ARN-VHC positivos y HBsAg/anti-HBs negativos, pero positivos en anticuerpos anti-VHB, lo que llamaron una infección por VHB “silenciosa”.¹¹

Se han reportado pacientes con coinfección con otros virus hepatotrópicos,^{12,13} con daño más grave en el hígado. Los dos pacientes con coinfección encontrados en este estudio también cursaban con hepatitis grave, además del paciente que resultó positivo para VIH. Se demostró que entre los adictos a drogas intravenosas por menos de dos años, la frecuencia del virus de la hepatitis B y C permanece constante, mientras que la de la infección por VIH ha disminuido.¹⁴

En la actualidad está de moda el uso de tatuajes entre los jóvenes y se ha comprobado que hay una relación entre quienes están tatuados y las infecciones por VHB, VHC y VIH,¹⁵ por lo que es indispensable promover el uso de instrumental estéril así como el manejo de dosis únicas de los colorantes en la aplicación de los tatuajes.

Damasio-Santana y sus colaboradores publicaron sobre la frecuencia de VHC, VHB y VIH entre 89 médicos residentes en la Ciudad de México y encontraron que sólo 41.6% tenían el esquema de vacunación contra el virus de la hepatitis B completo.¹⁶ Recientemente se encontró que el uso de los viales de dosis múltiple de anestésico, solución salina,

heparina u otras soluciones intravenosas usadas en varios pacientes, con el fin de disminuir los costos, son fuente de contagio del virus de la hepatitis C, aunque se manipulen con jeringas y agujas desechables. Inclusive, se informa que la superficie de las manos de 24% del personal que atiende a los pacientes infectados con el virus de la hepatitis C es positiva para ARN-VHC, mientras que la superficie de las manos del personal que trata pacientes VHC negativos, es positiva en 8%.¹⁷ Tomando esto en cuenta, puede ser de riesgo alto para los pacientes la manipulación intrahospitalaria de los catéteres, las inyecciones, etcétera. Puesto que el grupo de hepatopatía alcohólica se conformó por pacientes que se han hospitalizado con frecuencia, cabe preguntarse si estos enfermos se infectaron durante su estancia en el hospital, o bien por su estilo de vida. Puesto que no existe una vacuna para prevenir la hepatitis C y el tratamiento de la hepatitis crónica es demasiado costoso para la mayoría de las personas de los países en desarrollo, se deben realizar acciones importantes para reducir la transmisión por exposición nosocomial y las conductas de riesgo, tanto entre el personal hospitalario como entre los pacientes. Debe ponerse especial atención en el manejo de los viales de los medicamentos y los suministros, así como en el escrutinio generalizado del virus de la hepatitis C en pacientes de riesgo, como la población de hepatópatas.

Conclusiones

En la población de hepatópatas examinados se encontraron 9.92% de los sujetos con hepatitis C; 3.05% con hepatitis B y 0.76% con VIH. De los 131 pacientes sólo cinco tenían diagnóstico de hepatitis viral, cuando en realidad se detectaron 17 más en este estudio. Esto pone de manifiesto el riesgo alto por exposición ocupacional al que está expuesto el personal hospitalario al atender, sin las precauciones debidas, a los pacientes mal identificados y sugiere un riesgo de transmisión intrahospitalaria potencial para otros enfermos hospitalizados si no se practican correctamente las medidas adecuadas de control de infecciones nosocomiales.

Agradecimientos. Al Dr. Antonio Luna por el trabajo fotográfico.

El estudio se realizó con el apoyo de: SIREYES No 19980602010, PAICYT SA-597-01

REFERENCIAS

1. WHO. Hepatitis C: global prevalence. (Update) Weekly Epidemiol Record 2000;75:18-20
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997;337:1733-45.
3. WHO. Expanded programme on immunization: hepatitis B vaccine. (Update)1996:11085.
4. Lauer MJ, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001; 345:41-52.
5. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994;19:1513-20.
6. González L, Mercado A, Gamba G. Hepatitis viral C en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. II Genotipos virales. Rev Invest Clin 2000;52:491-6.
7. Flores-Castañeda MS, García BL, Tijerina R. Seropositividad de la infección por HCV y HBV en estudiantes universitarios del estado de Nuevo León, México. Rev Gastroenterol Mex 1996;61:327-31.
8. Flores-Castañeda MS. Procedure to preserve antigens of E. histolytic without enzymatic inhibitors. USA patent 1995: 5459042.
9. Ayala JJ, Guerra FJ, Mora P, Casillas A. Prevalence of viral markers for hepatitis B, C and human immunodeficiency virus in volunteer blood donors in Northeast Mexico. Rev Gastroenterol Mex 1997;62:250-3.
10. Kato M, Ponce de León S, Sifuentes J, Rangel MS, Calva J, Infante L, *et al.* Bloodborne viral infections in patients attending an emergency room in Mexico City: Estimate of seroconversion probability in healthcare workers after an occupational exposure. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21: 600-2.
11. Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, Mogavero AR, Filippini P, Piccinino F. HCV genotype and "silent" HBV coinfection: two main risk factors for a more severe liver disease. J Med Virol 2001;64:350-4.
12. Brandhagen D, Gross J, Poterucha J, *et al.* The Clinical significance of simultaneous infection with hepatitis G virus in patients with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1999;94:1000-5.
13. García P, Mouthon L, Cohen P, Lhote F, Guillemin L. Polyarteritis nodosa and mixed cryoglobulinaemia related to hepatitis B and C virus coinfection. Ann Rheum Dis 2001;60:1068-71.
14. Hernández I, Ramos JM, Avinio MJ, González J, Pérez S, Hera MG. Valencian epidemiology and prevention of HIV disease study group. Measures to reduce HIV infection have not been successful to reduce the prevalence of HCV in intravenous drug users. Eur J Epidemiol 2001;17:539-44.
15. Samuel MC, Doherty PM, Bulterys M, Jenison SA. Association between heroin use, needle sharing and tattoos received in prison with hepatitis B and C positivity among street-recruited injecting drug users in New Mexico, USA. Epidemiol Infect 2001;127:475-84.
16. Damasio L, López G, Girón JL. Prevalence of serological markers against measles, rubella, varicella, hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus among medical residents in Mexico. Prev Med 2001;32:424-8.
17. Widell A. The transmission of HBV and HCV by unsafe therapeutic injection practices and contaminated equipment used in healthcare settings. In: Prevention and intervention in liver disease. European and International Associations for the Study of the Liver 2002:73-82.

Artículo de revisión

Tos crónica

Arnoldo Guerrero Chapa,* Juan O Galindo Galindo**

Resumen

La tos es el síntoma más común de los pacientes que buscan atención médica. Se considera tos crónica la que persiste por más de tres semanas sin un diagnóstico definido. La origina un fenómeno vagal que puede iniciar en las estructuras inervadas por el nervio vago y sus ramas o en otros receptores de diferentes regiones del organismo, como el árbol traqueobronquial y el tubo digestivo, principalmente; estos receptores envían señales a las fibras aferentes del sistema nervioso central para formar el reflejo de la tos. Las causas principales de la tos crónica son el síndrome de descarga retrorinal, el reflujo gastroesofágico y el asma. Para el diagnóstico de los pacientes con tos crónica se requiere una historia clínica completa, la exploración física y los exámenes paraclínicos enfocados a las causas más frecuentes de la tos crónica. El tratamiento de estos enfermos se orienta a identificar y corregir la enfermedad primaria. Es importante no administrar un antitusígeno ya que la tos es un mecanismo de defensa y una señal de alarma.

Palabras clave: tos crónica.

Definición

La tos es la espiración explosiva que nos ayuda a limpiar el tracto respiratorio de las secreciones y el material extraño, mientras que la tos crónica es la que persiste por más de tres semanas sin un diagnóstico definido.¹

Epidemiología

En una encuesta nacional reciente sobre consulta ambulatoria en Estados Unidos, se registró que la tos es el síntoma más común por el que los enfermos buscan atención médica, con una frecuencia de entre 14 y 23% de los adultos. Se informa que las visitas al médico son de 30 millones, el gasto en la prescripción de los medicamentos para la tos es de 600

* RIII Medicina Interna.

** Jefe de Enseñanza del Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Correspondencia: Dr. Arnoldo Guerrero Chapa. Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León. Madero y Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, 64460, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: mayo, 2002. Aceptado: junio, 2002.

Abstract

Cough is the common symptom of patients who seek medical attention; chronic cough being defined as persistent cough longer than three weeks without a definite diagnosis. Cough is a vagal phenomenon which can be initiated in structures with afferences of the vagus or its branches; besides, cough receptors have been described in different parts of the body, mainly tracheobronchial and digestive tract structures, which send afferents to the central nervous system to form the cough reflex. Main causes of chronic cough are retrorinal discharge syndrome, gastroesophageal reflux and asthma. The diagnosis of chronic cough requires a careful history and physical examination and paraclinic tests focused on the most frequent causes. Treatment is oriented to identify and correct the disease; antitussive medication should be used carefully since cough is a defense mechanism and an alarm sign.

Key words: chronic cough.

millones de dólares y el tratamiento de estos pacientes es de un millón de dólares anuales.^{2,13}

Anatomía y fisiología del reflejo de la tos

La tos involuntaria es un fenómeno vagal que se inicia en las estructuras inervadas por el nervio vago y sus ramas, incluye la parte baja de la orofaringe, la laringe y el tracto respiratorio inferior, la membrana timpánica y el conducto auditivo externo.³ La irritación de cualquiera de estos sitios ocasiona tos. La única excepción clara de la tos mediada por el vago es la voluntaria, al contrario de la tos espontánea que la puede producir una gran variedad de cambios en las vías aéreas por inflamación o inhalación de un gran número de irritantes químicos y estímulos mecánicos.

Receptores del reflejo de la tos

Los sitios más sensibles para que la tos se inicie son la laringe y el árbol traqueobronquial, en especial la carina, los puntos de las ramificaciones bronquiales, la pleura, el pericardio, la membrana timpánica, el conducto auditivo externo y la unión gastroesofágica.⁴ En los estudios realiza-

dos en animales y humanos ha sido difícil o imposible inducir tos de las vías aéreas pequeñas y los alvéolos.

La laringe y la faringe. Los estímulos tusígenos mecánicos y químicos activan a los receptores nerviosos de la mucosa laríngea; sus fibras corren principalmente por el nervio laríngeo superior antes de su unión con el vago. Algunos estudios sobre la inervación aferente laríngea sugieren que los receptores para la tos pertenecen al grupo de los receptores “irritantes” rápidamente adaptables,⁴ por lo general, son silenciosos. Cuando los receptores se activan producen descargas que se adaptan con rapidez y las fibras vagales mielínicas las conducen a velocidades altas.⁴ La variedad de los estímulos químicos incluye al tabaquismo, al amonio, los vapores, las soluciones ácidas y alcalinas, la solución salina hipertónica e hipotónica y a los mediadores inflamatorios; entre los estímulos mecánicos están: el moco, el uso de catéter, etcétera.

La excepción a la regla vagal es la tos inducida en la faringe, ya que la inerva principalmente el nervio glossofaríngeo y una pequeña rama faríngea del nervio laríngeo superior (vagal) que puede mediar la tos; por ejemplo, la laringe puede provocar tos cuando hay goteo posnasal por la nasofaringitis, la inflamación y los mediadores inflamatorios.⁴

El árbol traqueobronquial. En la tráquea y a lo largo del bronquio de las personas con tos se encuentran receptores similares a los receptores irritantes rápidamente adaptables.

Las terminaciones nerviosas de los receptores están en el epitelio y se concentran en los puntos de las ramificaciones aéreas; algunos se sitúan dentro del epitelio. Su apariencia y localización sugieren que son sensibles a irritantes intraluminales. Se activan en la laringe por un rango extremadamente amplio de irritantes químicos, mecánicos y por mediadores inflamatorios e inmunológicos, como la histamina, la bradicinina, las prostaglandinas y la sustancia P.⁴

Aunque es convincente la prueba de que los receptores irritantes rápidamente adaptables son los responsables de la tos, otros reflejos pulmonares pueden interactuar con ellos. Los receptores de las fibras C tienen fibras vagales aferentes no mielinizadas, se encuentran en las paredes bronquial y alveolar, y los activan estímulos similares a los de los receptores irritantes rápidamente adaptables, pero en animales de experimentación inhiben la tos. Los receptores de fibras C pueden liberar taquicinas, como la sustancia P, que estimula los receptores irritantes rápidamente adaptables y ocasionan tos (figura 1).⁴

El control del sistema nervioso central

Aunque se ha postulado el centro de la tos, nunca se ha establecido desde el punto de vista anatómico. El reflejo de la tos se ubica en el bulbo raquídeo. Las fibras aferentes para el reflejo tusígeno llegan primero dentro o cerca del núcleo del tracto solitario y las salidas motoras están en el grupo respiratorio ventral, los núcleos retroambiguos envían motoneuronas a los músculos respiratorios y el núcleo ambiguo manda motoneuronas a la laringe y al árbol bronquial. Los receptores nerviosos centrales para la tos incluyen: la serotonina, los opioides, el ácido g-aminobutírico, *N*-metil-D-aspartato, y dopamina. El nervio frénico y los nervios espinomotores, el nervio laríngeo recurrente y las fibras vagales eferentes al árbol bronquial integran las vías eferentes (figura 2).⁴

Vías motoras

Músculos respiratorios. La tos se inicia con la inspiración profunda, seguida por la espiración forzada. Esta espiración ocurre contra la glotis cerrada (fase compresiva), y luego por la apertura de la misma seguida de la espiración del flujo aéreo (fase expulsiva).⁴ Los músculos encargados de este proceso son los efectores, que incluyen a los espiratorios, el diafragma, la laringe y el liso bronquial.

Otras vías motoras. La tos se relaciona con otras acciones respiratorias, además de las que ejercen los músculos esqueléticos respiratorios, por lo común, es con la broncoconstricción. Hay algunas pruebas de que los mecanismos aferentes para el reflejo de la tos y la broncoconstricción pueden diferir; por lo tanto, los receptores irritantes rápidamente adaptables, la broncoconstricción y los receptores de fibras C pueden causar la tos.⁴

Mecanismos de la tos

La primer etapa es la fase inspiratoria; consiste en el estímulo sensorial y la apertura refleja de la glotis, luego, hay una inspiración profunda con un volumen pulmonar alto, esto permite el estiramiento a tensión de los músculos espiratorios; por último, hay una presión espiratoria alta donde el flujo se puede generar. La siguiente fase es la compresiva, se caracteriza por el cierre de la glotis mientras los músculos espiratorios se contraen en la caja torácica y el abdomen, elevando súbitamente las presiones intrapleura e intralveolar, hasta 300 mmHg. La fase expulsiva o espiratoria continúa cuando se abre la glotis después de 0.2 segundos y se presenta un flujo espiratorio elevado; esta fase se acom-

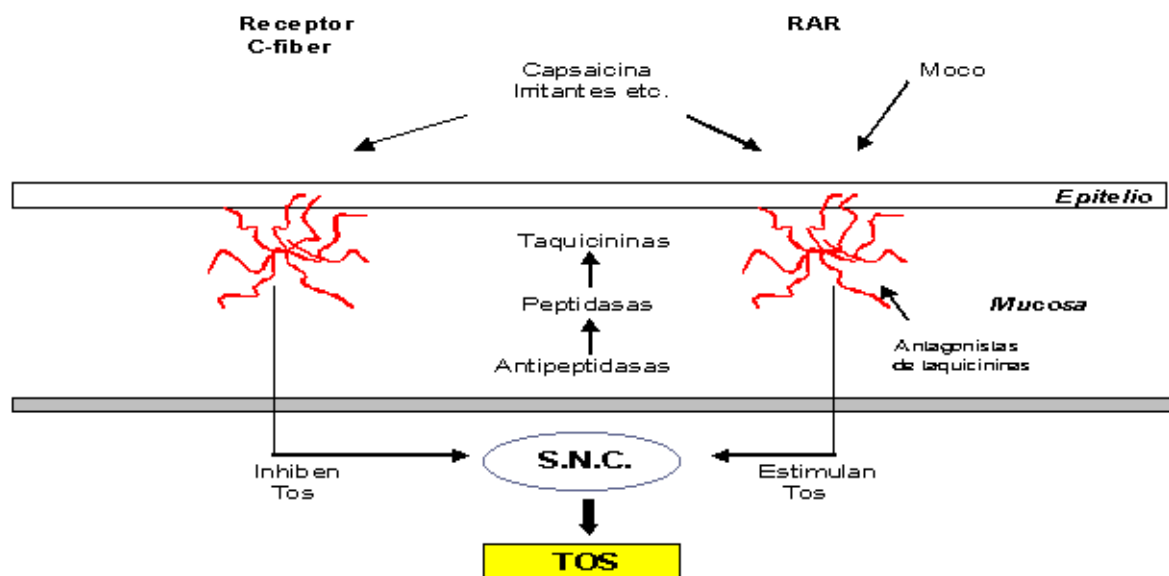


Figura 1. Fisiopatología del reflejo de la tos. Murray, *et al.*

pañe de oscilaciones pasivas de tejido y gas, además de un descenso rápido en la presión de la vía aérea y expulsión de moco, células epiteliales y material extraño.⁴

La tos y el aclaramiento mucociliar

Así como el mejor método de limpieza del lumen de las vías aéreas en sujetos sanos es el transporte mucociliar, la tos, en pacientes con enfermedad pulmonar, es un mecanismo de reserva importante.

La tos tiene dos funciones principales: prevenir la entrada de material extraño al tracto respiratorio inferior y eliminar el material extraño y las secreciones excesivas del tracto respiratorio inferior.⁴ Es importante recordar que la tos es un mecanismo de defensa y una señal de alarma, por lo tanto, en el tratamiento no se deben prescribir antitusígenos.

Complicaciones de la tos

Durante un periodo de tos vigorosa se registran presiones intratorácicas por arriba de 300 mmHg y se pueden generar velocidades espiratorias mayores de 28,000 cm/seg o 500 millas/h (85% de la velocidad del sonido).⁴ Las siguientes son algunas de las complicaciones de la tos.^{5,6}

Cardiovasculares. Hipotensión arterial, bradiarritmias, taquiarritmias, rotura de venas subconjuntivales, nasales y anales.

Disminución en la calidad de vida.

Genitourinarias. Prolapso vesical, incontinencia urinaria.

Gastrointestinales. Reflujo gastroesofágico, hidrotórax en diálisis peritoneal, hernia inguinal, rotura esplénica.

Diversas. Síntomas constitucionales, cambios en el estilo de vida, púrpura, petequias y otras.

Musculoesqueléticas. Elevación asintomática de CPK por la rotura de los músculos rectos abdominales, fracturas costales.

Neurológicas. Radiculopatía cervical aguda, embolismo cerebral, síncope, cefalea, convulsiones, ACV debido a disección de la arteria vertebral.

Respiratorias. Exacerbación del asma, herniación pulmonar intercostal, traumatismo laríngeo, enfisema, neumotórax, neumomediastino, traumatismo traqueobronquial.

Historia clínica y examen físico

En el interrogatorio se debe preguntar si hay hemoptisis, producción de esputo, disfonía, disnea en reposo o con ejercicio, pérdida de peso, ingestión de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina u otros factores detonantes. En la exploración física se deben evaluar los datos de insuficiencia cardíaca, crepitantes, roncales.^{1,2,3,5,7,13}

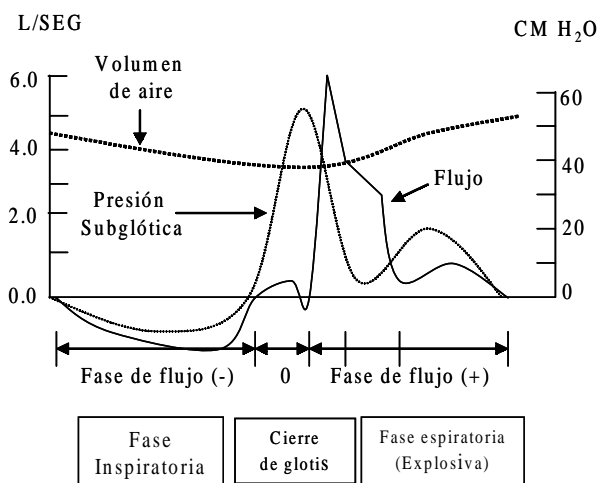


Figura 2. Fases del reflejo de la tos. Murray, Nadel, Mason, Boushey. Textbook of Respiratory Medicine. 3rd ed. p. 553-66.

Aunque la tos crónica la pueden ocasionar enfermedades diferentes, los estudios realizados han mostrado que las más comunes son el síndrome de descarga retronal, el asma, el reflujo gastroesofágico, la bronquitis crónica o las bronquiectasias (figura 3 y cuadro 1).

Síndrome de descarga retronal. Se determinó como la causa más común de la tos crónica (41%). Existen diversas causas entre las que están las alergias posinfecciosas, los irritantes ambientales, la rinitis vasomotora y la sinusitis. Los síntomas son: la tos, la sensación de goteo en la faringe, la necesidad de aclaramiento faríngeo, el cosquilleo en la faringe, la congestión o el flujo nasal y la historia de enfermedad respiratoria superior reciente.^{1,5,7}

Asma. Es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas con síntomas característicos de opresión torácica, dis-

nea, tos y anomalías fisiológicas con obstrucción variable del flujo aéreo e hiperreactividad bronquial. Es una de las causas más frecuentes de la tos crónica en todas las edades (24%) y se debe considerar en el diagnóstico diferencial de los pacientes con tos. La tos es un síntoma en todos los enfermos asmáticos; cuando es el único síntoma del padecimiento se conoce como asma con variante tusígena.^{1,5,7}

Reflujo gastroesofágico. Es otra de las causas frecuentes de la tos crónica (21%). Lo causa el reflujo del contenido del estómago dentro del esófago o más arriba y no ocasiona síntomas; la causa más frecuente es la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior. La tos la puede provocar el reflujo con aspiración o el reflujo a la hipofaringe y la laringe sin aspiración, esto se sugiere con base en los estudios clínicos que estimulan la vía aferente del reflejo de la tos en el esófago distal, es un mecanismo adicional por el que el reflujo ocasiona la tos. Hasta en 75% de los casos puede ser una enfermedad asintomática (reflujo gastroesofágico “silente”).^{1,5,7,8,9}

Bronquitis crónica. Se observó en 5% de los casos. Se define como tos productiva diaria por periodos de tres meses durante dos años consecutivos, sin enfermedad pulmonar adyacente. En especial, se relaciona con el tabaquismo y es una de las causas más frecuentes de la tos crónica. Los fumadores de tabaco teóricamente estimulan la vía aferente del reflejo de la tos con irritantes no específicos, inducen cambios inflamatorios en la mucosa del tracto respiratorio con hipersecreción de moco y disminución en el aclaramiento mucociliar. Hay una inflamación crónica y la necesidad de eliminar grandes volúmenes de secreciones bronquiales.^{1,5,7}

Bronquiectasias. Se sospechan cuando la expectoración es de más de 30 cc de esputo purulento en 24 horas, en

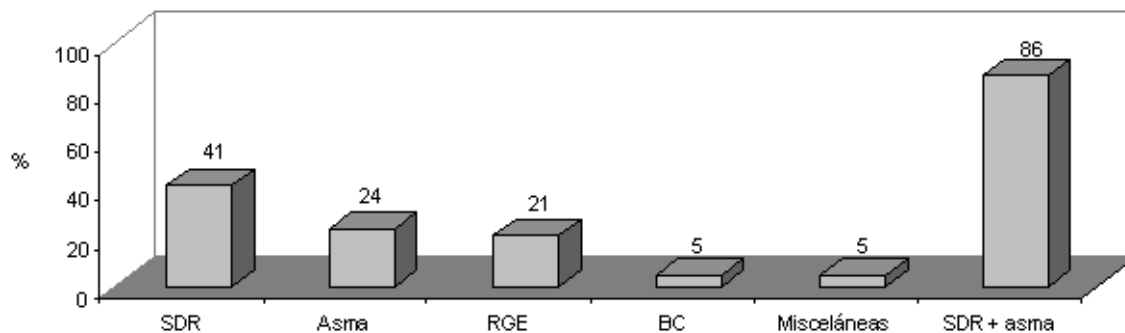


Figura 3. Causas más frecuentes de tos crónica. Irwin *et al.* Am Rev Respir Dis 1990;141:640-7. SDR: síndrome de descarga retronal; RGE: reflujo gastroesofágico; BC: bronquitis crónica.

Cuadro 1. Las causas de la tos crónica según los datos de la literatura*

	Holinger, 1986	Inwin, 1987	Poe, 1982	Inwin, 1990	Poe, 1989	Mello, 1996	Pratter, 1993	Total
Factores de la tos								
Total Px	38	49	109	102	139	88	45	570
SDR	6 (16%)	14 (29%)	9 (8%)	41 (41%)	37 (27%)	59 (38%)	27 (60)	193 (34)
Asma	15 (39%)	12 (25%)	39 (36%)	32 (31%)	38 (27%)	21 (14%)	3 (7%)	160 (28%)
RGE	1 (3%)	5 (10%)	4 (4%)	21 (21%)	7 (5)	63 (49%)	0	101 (18)
Asma y SDR	-	9 (18%)	-	13 (13%)	2 (1%)	-	8 (18%)	-
Asma y RGE	-	-	-	6 (6%)	-	-	1 (2%)	-
SDR y RGE	-	-	-	3 (3%)	-	-	2 (4%)	-
SDR, asma y RGE	-	-	-	2 (2%)	-	-	2 (4%)	-
RGE, SDR y/o asma	-	40 (82%)	-	88 (86%)	91 (66%)	81 (92%)	43 (96%)	-
Bronquiectasias	-	-	-	5 (4%)	-	7 (4%)	-	-
Ocupacional	-	-	-	-	4 (3)	-	-	-
Asm: ocupacional)	-	-	-	-	2 (1%)	-	-	-
Tos psicógena	5 (13%)	-	-	-	-	-	-	-
Diversas	-	3 (6%)	6 (6%)	6 (5%)	1 (1%)	7 (4%)	2 (4%)	-
Diagnóstico exitoso	33 (87%)	49 (100%)	105 (96%)	101 (99%)	123 (88%)	86 (98%)	-	487 (87%)
Tratamiento exitoso	33 (87%)	45 (92%)	99 (91%)	100 (98%)	-	-	-	-
No Dx	5 (13%)	0	4 (4%)	1 (1%)	16 (12%)	2 (2%)	-	-

SDR: síndrome de descarga retrorinal. RGE: reflujo gastroesofágico.

*Am Fam Physician, 1998.

especial con antecedente de enfermedad pulmonar, fiebre, hemoptisis, pérdida de peso y malestar.^{1,5,7}

Tos inducida por el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Es tos no productiva con una sensación de irritación o cosquilleo faríngeo. La tos parece ser por efecto de la droga y no está relacionada con la dosis. Muchos pacientes informan que aparece unas horas después de tomar la primera dosis, pero también se manifiesta luego de semanas o meses. No se conoce la causa de la tos inducida por el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; se cree que la produce la acumulación de mediadores inflamatorios o proinflamatorios, como la bradicinina, la sustancia P, los tromboxanos y las prostaglandinas, además de que incrementan la sensibilidad del reflejo de la tos (figura 4).^{1,5,7,10}

Tos posinfecciosa. Es la tos de más de tres semanas de evolución posterior a una infección aguda del tracto respiratorio superior o inferior y con telerradiografía de tórax normal, se cura en forma espontánea. Se piensa que la causa es la inflamación con o sin hiperreactividad transitoria de las vías aéreas.^{1,5,7}

Tos psicógena. Es un ruido que hace el paciente para aclarar la faringe. Sólo una evaluación terapéutica la puede

Reporte anual de disnea, asma o broncoespasmo

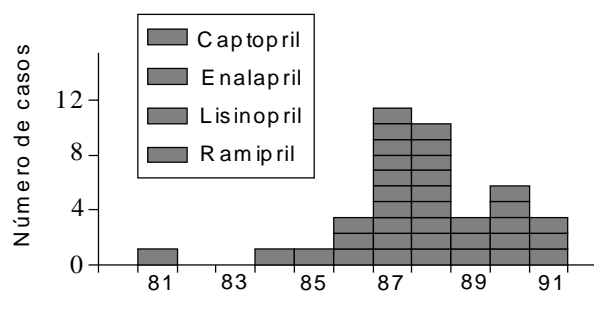


Figura 4. Uso anual de IECAS durante 1981-1991 en Suiza y casos reportados de reacciones respiratorias relacionadas con el uso de estos fármacos. BMJ 1994;308:18.

diferenciar del síndrome de descarga retrorinal; se manifiesta con más frecuencia en niños que en adultos. Por lo general, el diagnóstico se realiza por exclusión.^{1,5}

Enfermedades diversas. Las más comunes incluyen la bronquitis eosinofílica (a diferencia del asma, no hay hiperreactividad bronquial), la sarcoidosis, el carcinoma metastásico, la insuficiencia ventricular izquierda, la aspiración del divertículo de Zenker y el carcinoma broncogénico.^{1, 5,7,11,13}

Diagnóstico

Se han estudiado tres importantes lecciones metodológicas: 1) La tos se puede evaluar sistemáticamente y según la región neuroanatómica. 2) La respuesta al tratamiento específico nos guía para determinar la causa o las causas de la tos y a evaluar la fuerza y las limitaciones de las pruebas diagnósticas. 3) Son múltiples las condiciones que pueden ocasionar la tos simultáneamente.^{1,2,3,5,13}

La siguiente guía de evaluación se debe usar con los pacientes inmunocompetentes con tos crónica:^{1,5}

Elaborar la historia clínica adecuada y hacer la exploración física completa, poniendo especial atención en la anatomía de las vías aferentes del reflejo de la tos y en las causas más comunes de la tos crónica.

Tomar una telerradiografía de tórax a todos los pacientes; una telerradiografía de tórax normal conduce a diagnósticos como el del síndrome de descarga retrorinal, el del reflujo gastroesofágico, el del carcinoma broncogénico, el de la sarcoidosis o el de las bronquiectasias.

En los pacientes fumadores que reciben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, con una telerradiografía de tórax normal se puede evaluar la respuesta a la suspensión del tabaco o de la droga por cuatro semanas como prueba terapéutica.

Dependiendo de los resultados de la evaluación inicial, además de la suspensión del tabaquismo o discontinuación del uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el siguiente paso será realizar (cuadro 2):

- a) Serie de senos paranasales y evaluación alérgica.
- b) Espirometría con broncodilatador o reto con metacolina.
- c) Esofagograma baritado o monitoreo esofágico de 24 horas o ambos.
- d) Examen de expectoración (eosinofilia, citología, gram, cultivos, etc.).
- e) Broncoscopia flexible.
- f) Tomografía computada de tórax.

g) Valoración cardiaca no invasiva.

Determinar la causa o las causas de la tos observando la respuesta al tratamiento; éste se administra según la secuencia en que se encuentren anormalidades.

El doctor Irwin realizó un estudio prospectivo de los diferentes métodos diagnósticos de la tos crónica y encontró una sensibilidad alta y especificidad regular, a excepción de la medición del pH esofágico de 24 horas, la cual es altamente específica, además de presentar valores predictivos positivos y negativos elevados (cuadro 2).¹²

Las indicaciones para la evaluación ambulatoria del pH esofágico en 24 horas son: tener tos crónica persistente sin explicación después de la historia clínica, el examen físico y otras investigaciones diagnósticas iniciales; la tos y otros síntomas de reflujo gastroesofágico que no responden al tratamiento antirreflujo y la tos crónica que no reacciona al tratamiento específico.^{1,5}

Tratamiento

La terapia específica es más exitosa que la no específica, se debe usar según la causa y, de ser necesario, se puede dirigir a más de una causa. Si la tos no tiene una explicación en la evaluación diagnóstica inicial, la combinación empírica de antagonistas H₂ y cambios en el estilo de vida pueden resolver la tos en 85% de los pacientes. Si hay una respuesta al tratamiento mala se puede iniciar la vigilancia del pH esofágico de 24 horas mientras se administran medicamentos antirreflujo, para determinar si hay reflujo de ácido persistente. Si el reflujo gastroesofágico es evidente, la mayoría de los pacientes responderán a los inhibidores de la bomba de protones +/- agentes procinéticos. Sólo 2 a 3% de ellos requerirán cirugía antirreflujo; la endoscopia se reserva para los enfermos con síntomas activos del reflujo gastroesofágico para documentar el grado de esofagitis.^{1,5} Es importante recordar que la tos es un mecanismo de defensa y señal de alarma, por lo que no deben administrarse antitusígenos a los pacientes.

Cuadro 2. Las características del protocolo de la evaluación diagnóstica

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Telerradiografía de tórax	100	54-76	36-38	100
Serie de senos paranasales	97-100	75-59	57-81	95-100
Reto con metacolina	100	67-71	60-82	100
Esofagograma baritado	48-92	42-76	30-63	63-93
pH esofágico	100	66-100	89-100	100
Broncoscopia	100	50-92	50-89	100

Conclusiones

La tos es un problema clínico común en el que las tres causas más frecuentes son: el síndrome de descarga retrorinal, el reflujo gastroesofágico y el asma. Si se utiliza un protocolo diagnóstico anatómico el diagnóstico y el tratamiento serán exitosos en 95%. No deben usarse antitusígenos en estos pacientes ya que la tos es un mecanismo de defensa y una señal de alarma.

REFERENCIAS

1. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000;343:1715-21.
2. Philp EB. Chronic cough. *Am Fam Physician* 1997;56:5.
3. Irwin RS, Madison JM. Symptom research on chronic cough: A historical perspective. *Ann Intern Med* 2001;134:809-14.
4. Murray, Nadel, Mason, Boushey. *Textbook of respiratory medicine*, 3rd ed. 553-66.
5. ACCP Consensus panel on managing cough as a defense mechanism and as a symptom. *Chest* 1998;114:133S-81S.
6. French CL, Irwin RS, *et al.* Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med* 1998;158:1657-61.
7. Carney IK, Gibson PG, *et al.* A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:211-16.
8. Alvin J, Ngu MC, *et al.* Chronic persistent cough and clearance of esophageal acid. *Chest* 1992;102:1668-71.
9. Ahuja V, Yencha MW, Lassen LF. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician* 1999;60:3.
10. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O, *et al.* Dyspnoea, asthma and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1994;308:18-21.
11. Brightling CE, Ward R, *et al.* Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:406-10.
12. Smyrniotis NA, Irwin RS, *et al.* From a prospective study of chronic cough. *Arch Intern Med* 1998;158:1222-28.
13. Lawler WR. An office approach to the diagnosis of chronic cough. *Am Fam Physician* 1998;58:2015-22.

Artículo de revisión

Neurotropic viruses at a crossroad

Jennifer H. LaVail*

Resumen

Los virus neurotrópicos se consideraron en el pasado agentes patogénicos puros o posibles candidatos a vacuna. Recientemente, algunos de estos virus se han transformado en agentes para el tratamiento de las enfermedades neurológicas humanas. En particular, se ha modificado la característica viral de neuroinvasividad para obtener efectos benéficos. Por ejemplo, los adenovirus y los herpes virus tipo 1 se han modificado molecularmente para usarse como vectores para la inserción de genes que expresan proteínas que pueden actuar terapéuticamente o como vacunas. La replicación de las cepas defectuosas de herpes virus se ha usado para matar células neoplásicas de glioma. En el futuro, el desarrollo de nuevos agentes dependerá de nuestro entendimiento de cómo los virus neurotrópicos entran en el sistema nervioso y cómo localizan los puntos importantes dentro de la célula nerviosa. Esta revisión presenta nuestro conocimiento actual de las infecciones agudas y recurrentes con el virus herpes simples tipo 1 en la córnea. Se presentan de experimentos *in vitro* y en modelos animales donde se intentan clarificar los mecanismos de entrada del virus a la membrana mucosa corneal y, subsecuentemente, a las terminales nerviosas del trigémino. Se presenta, así mismo, información acerca de los posibles mecanismos de transporte polarizado, bidireccional intrazonal, dentro de las neuronas trigeminales y la posterior invasión del sistema nervioso central o la reinvasión de la córnea.

Palabras clave: virus neurotrópicos, córnea, herpes, transporte axonal, revisión.

Introduction

Viral infections of the eye are one of the most challenging problems facing the practicing ophthalmologist (table 1).¹⁻³ As an example, herpes simplex virus (HSV) corneal keratitis affects approximately 500,000 people in the US.⁴ Initial infections are treated relatively easily, but recurrent infections, following reactivation of latent virus in the sensory ganglion cells, result in more severe consequences, including corneal scarring, glaucoma and possibly encephalitis. This

Abstract

In the past, neurotropic viruses were considered as purely pathogenic agents or possibly vaccines. More recently, several of these viruses have been transformed into positive agents for the treatment of human neurological diseases. In particular, the viral characteristic of neuroinvasiveness has been adapted for beneficial effects. For example, adenovirus and herpes virus type 1 have been molecularly modified to act as vectors for delivery of genes that express therapeutic proteins or vaccines. Replication defective herpes viral strains have been used to kill malignant glioma cells. In the future, development of new viral agents will depend on the understanding of how neurotropic viruses enter the nervous system and how they are targeted to the appropriate sites within the nerve cell. This review presents the current understanding of initial and recurrent herpes simplex type 1 infections of the cornea. Results from *in vitro* and animal model experiments are presented to clarify how virus gains entry to the corneal mucous membrane and, subsequently, into trigeminal nerve terminals. Further information is presented about several possible mechanisms of polarized, bi-directional intra-axonal transport within trigeminal neurons and the following invasion of the central nervous system or reinvasion of the cornea.

Key words: neurotropic viruses, cornea, trigeminal, herpes, axonal transport, review.

brief review focuses not only on the features of HSV infection that are relevant to understand how the virus affects the human cornea, but also on our current experimental approaches to decipher the host cell and viral contributions to the process.

General features of herpesvirus infections of the eye

The HSV genome encodes about 84 polypeptides to produce replicated new virus and to facilitate the entry of virus assembly and transport out of the host cell.⁵ Infectious HSV consists of four components: The viral double-stranded DNA; a protein shell that encloses the viral DNA; an amorphous tegument layer (composed of approximately 11 proteins); and outer lipid membrane containing additional viral glycoproteins.

* Departments of Anatomy and Ophthalmology, University of California San Francisco, San Francisco, California 94143-0452.

Corresponding author: Dr. Jennifer LaVail. Department of Anatomy, Box 0452, University of California San Francisco, San Francisco, CA 94143-0452. Ph.: 001-415-476-1694. e-mail: jhl@itsa.ucsf.edu

Table 1. Examples of herpes simplex virus diseases of the anterior portions of the eye*

<i>Virus</i>	<i>Herpetic ocular disease</i>	<i>Manifestations</i>
Herpes simplex type 1	Recurrent HSV epithelial keratitis	Dendritic ulcers in epithelium
Herpes simplex type 1	Disciform keratitis	Epithelium and stroma destruction as well as endothelial cell involvement
Herpes simplex type 1	Stromal keratitis	Corneal swelling/infiltrate in stroma
Herpes simplex type 1	Iritis	Infiltrate in iris
Herpes simplex type 1	Herpetic blepharitis/conjunctivitis	Blisters on and under eyelids
Varicellar virus	Ocular herpes zoster	Focal necrosis and opacities/ocular denervation
Adenovirus	Epidermic keratoconjunctivitis	Conjunctivitis, swollen cornea, subepithelial infiltrates

*Adapted from Kaufman, 2000.

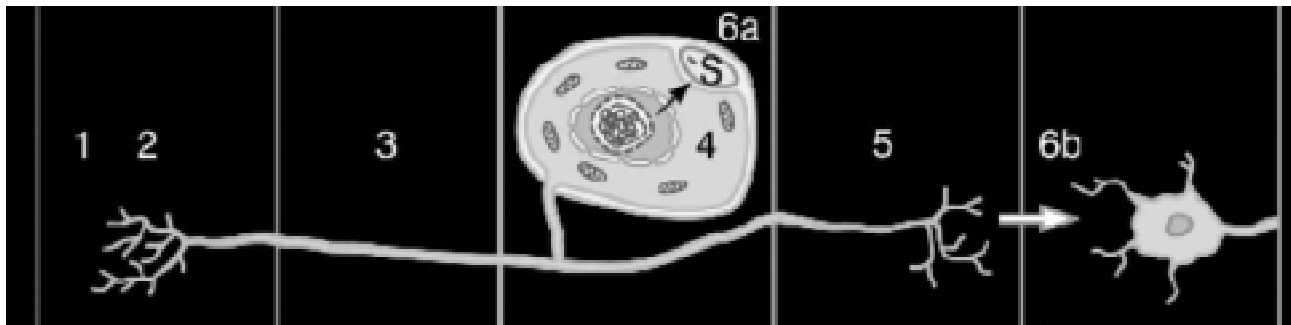


Figure 1. Diagram to illustrate the steps in infection and spread of herpes simplex virus in trigeminal ganglion neurons following initial corneal infection. 1: Virus in inoculum or circulating serum arrives in corneal epithelium. 2: Binding and uptake by axonal cell membrane. 3: Retrograde intraaxonal transport to neuron cell body; or, new virus may also be anterograde transported to the cornea in recurrent herpetic infection. 4: New viral synthesis and initial steps in targeting to axon compartment. 5: Anterograde transport of herpes simplex virus in axon. 6a: Synthesis and release of mature virus to glial or satellite cell. 6b: Release of virus to CNS neurons. S: satellite cell.

Two routes of infection lead to initial corneal infection. A droplet containing HSV that is released from one infected individual may enter a break in the corneal epithelium of a second individual. Alternatively, a viremic infection at a non-ocular site may spread to the uveal coat of the eye and, from there, to the corneal epithelium. The cycle of corneal infection and reinfection begins with the virus attaching to and fusing with corneal epithelial cell membranes (figure 1). The capsid and DNA are delivered to the epithelial cell nucleus, where new virus is transcribed, replicated and packaged for infection of other corneal cells.⁶ Ultimately, the HSV spreads to underlying axon endings of trigeminal sensory neurons.

Viral entry and host cell receptors

Current models of the entry of virus in neuronal cells depend primarily on earlier experimental data based on tissue culture models of epithelial cell infection.⁷ Briefly, it is a two-step process requiring initial attachment and, then, fusion of the

virion envelope with the host cell plasma membrane and delivery of the unenveloped viral particle to the host cytoplasm. Initially, herpes simplex virus attaches to the cell surface through an interaction of viral glycoprotein C (gC) and/or gB with heparan sulfate proteoglycan on the host cell. The attached virion is stabilized by interactions between gD and one of several host cell receptor proteins. After attachment, gB, gD, and the heterodimer gH/gL, cooperate in an undetermined way that leads to virus envelope and host plasma membrane fusion. Mutant viruses with one or more of these glycoproteins are a defective fail to infect epithelial cells. Antibodies to the proteins may also block the step of viral entry, and cocktails of the glycoproteins have been investigated as potential vaccines.⁸

The precise distribution and characterization of herpes simplex virus receptors on corneal cells or sensory neurons are unknown. Of the several receptors that have been identified for the viral envelope proteins, the receptor(s) for gD has received the most attention.⁹ The evidence, which

has been obtained (almost solely in unpolarized tissue culture cells), points to a collection of immunoglobulin family proteins. HveC (or nectin 1) mediates entry of HSV into human cells via gD.¹⁰ Recent evidence indicates that the receptors are concentrated via afadin links to the actin cytoskeleton at cadherin-based adherent junctions in the infected cell membrane.^{11,12} Since the junctional components are distributed in a polarized fashion in corneal epithelial cells, it raises the possibility that the nectin protein(s) may engage these junctions in some way in the process of directed cell-to-cell spread.

Retrograde transport of herpes simplex virus (HSV)

The modes of entry of adenovirus and HSV have been well studied. Adenoviruses are internalized by a receptor-mediated endocytotic mechanism and exit the endosome in response to intracellular signals. In contrast, the capsid and DNA of HSV are injected directly into the neuronal cytoplasm after viral-host cell fusion of membranes. Both viruses transport their capsids to the cell nucleus and inject the enclosed double-stranded DNA genomes through nuclear pores to the nucleus.

Retrograde transport of capsid proteins has been studied in fixed and living cells *in vitro*. Velocities ranging from 0.58 to 2.60 $\mu\text{m}/\text{sec}$ have been determined for these viruses. Based on *in vitro* and *in vivo* evidence it is known that intact microtubules facilitate the retrograde transport of HSV.¹³⁻¹⁵ In cultured cells, incoming capsid movement is impaired by dynein inhibitors or dynamitin over-expression.¹⁶ The viral component(s) that binds to the motor remains elusive, although several candidate proteins, e.g., the product of the UL34 gene, have been suggested.¹⁷ As yet, none of these proteins have been directly tested in neurons.

Viral replication and latency

Although, it is clear that many of the regulatory mechanisms that direct HSV replication are different in trigeminal neurons and cultured cells,¹⁸ our understanding of the production of new virus largely depends on *in vitro* studies. Only an abbreviated discussion is presented here; a more detailed review of the biology of the lytic phase of infection can be found elsewhere.¹⁹ After primary infection, replication of the virus and death of the host cell usually occur. Initially, replication involves viral five proteins, the immediate early

(IE) proteins, plus a subunit of the ribonucleotide reductase. Once the IE proteins have been produced, the infected cells are usually committed to transcription of the remainder of the viral genome. Without the action of these genes, lytic infection cannot occur. Transcription of IE genes is activated by the cooperation of VP16, a protein component of the viral tegument and an additional cell protein, HCF, that together bind to the herpes simplex virus IE promoters.²⁰ Thus, both viral and cellular factors, initiate the lytic cycle.

In some neurons, however, the viral genome is sequestered in a non-replicating state in the nucleus, and latency is established.²¹ This latent reservoir may later result in both spontaneous and recurrent reactivation of herpes simplex virus corneal infection. During latency all of the lytic genes are switched off, except for one set of transcripts, the latency-associated transcripts (LATs), that accumulate in the neuronal nucleus.²² What regulates the continuing transcription of the LATs in an otherwise inactive genome and what function these sequences play in the establishment and maintenance of the latent state are questions that invites investigation. Clearly, an understanding of the regulation of immediate early gene expression and latency would provide an important handle on controlling viral latency, reactivation, and transport to the cornea and the CNS.

Anterograde transport of newly-synthesized herpes simplex virus

The processes of assembly and anterograde transport of new virions from the cell nucleus out to the periphery or CNS remain poorly understood. Attention is currently focused on how virion components move from cell body into axons, and then to the axon terminals. One model requires that the virions are fully assembled before they leave the cell body.²³ This model requires a host cell transport vesicle that ultimately will fuse with the axon membrane and deliver the mature virus by exocytosis. Cunningham and colleagues have developed an alternative model of viral assembly.²⁴ They proposed that the capsids do not assemble with the viral envelope in the neuron cell body, but after several hours, the viral components combine at some site distal to the axon hillock and proximal axon.

Progress with *in vitro* models of anterograde transport of herpes simplex virus has been impressive,^{25,26} and certain questions can be answered relatively easily in the *in vitro* setting. However, such a system also has disadvantages.

First, immature neurites maintained in culture for several days may contain mRNAs. Thus, the appearance of viral proteins in neurites may reflect the expression of the proteins locally rather than its delivery by mature transport mechanisms.²⁷ Second, the form of kinesin in these immature neurons may be different from the found in mature neurons *in vivo*. Last, the isolation procedure of the immature cells leads to the loss of satellite and glial cells. These cells may play an important role in the dispersion of virus in the nervous system.²⁸

In these *in vitro* assays, the dissociation of the viral capsid protein from envelope protein does not appear to affect the loading and delivery of viral capsid protein to the axon. Enquist and colleagues found earlier that the capsid complement could be transported independently of the viral membrane component.²⁹ They constructed a pseudorabies virus mutant in which the expression of Us9, a membrane protein, was disrupted. When rats were intraocularly infected with the Us9-null strain, the virus failed to spread to CNS sites that were infected after infection with a wild-type strain of virus. When cultured rat sympathetic neurons were infected with the mutant virus, they found that the Us9 mutant failed to deliver a full complement of viral structural proteins to the axonal compartment; although, it did deliver the capsid component. No direct evidence of the cytoplasmic motor molecules that may be involved has appeared, although, one of the kinesin motors would be suspected. This inference is based on the polarity of the microtubule tracks on which the virus apparently moves.¹⁴

Incomplete herpes simplex virus viral particles, as well as naked viral particles (without surrounding host cell membrane), have been identified in the proximal region of axons.^{30,31} However, the viral capsids (and possibly tegument proteins) must assemble with the remaining viral envelope components within the axon, before release and infection of the second-order glial and endothelial cells. After recurrent infection of trigeminal ganglion cells, the Schwann cells that enwrap the peripheral processes of the trigeminal neurons become infected.³² In the central process, astrocytes and endoneural cells also become infected.^{31,33} Based on this evidence, it is clear that the assembly of herpes simplex virus is not limited to regions at or near the axon terminus. Exactly how the viral components are targeted to sites of release and how they are combined, remain to be clarified.

Spread to and within the corneal epithelium

Our understanding of how reactivated virus is released to the cornea is limited. In several studies, the delivery of virus from sensory nerves to cornea has been considered after direct infection of the cornea, a necessary feature that unfortunately complicates the analysis of viral spread. The major limitation of this approach is that there is no way to separate the confounding components of retrograde transport of virus to the trigeminal ganglion, anterograde transport back to the cornea, and potential reactivation of virus in latently infected corneal cells. Laycock and colleagues used an approach in which the cornea was primarily infected and, subsequently, stimulated with UV-B irradiation to reactivate latent virus in trigeminal neurons, induce transport, and recurrent herpetic keratitis.³⁴ This model has the advantage that it more closely reproduces the conditions of recurrent infection.

Investigators have also attempted to study the polarized spread of herpes simplex virus in corneal cells in cell cultures. Corneal epithelial cells with no neuronal contribution can be induced to differentiate into a complex, multilayered epithelium, by growing the cells in organotypic raft cultures.^{35,36} In these experiments, the virus spreads efficiently, laterally in the epithelial layer. Transformed human corneal cells have also been adopted as a model to study viral factors that regulate spread in the epithelium.³⁷ There is strong evidence for the role of the cytoplasmic domains of gE and gI of the viral envelope (with the AP-1 clathrin adapter complex) in the sorting of new virions to the lateral cell surfaces. Note, however, that the accumulation of virions at the lateral surfaces may be a function of the use of monolayers of epithelial cells for the assay.

A new murine *in vivo* model to study herpes simplex virus (HSV) spread has been developed. This model involves injection of HSV into trigeminal ganglia and spread of virus from sensory neuron endings in the superficial stroma to the basal cells of the corneal epithelium.^{31,38} When the cells are infected with HSV, the virus spreads between the epithelial cells in a highly directed fashion. The virus appears to be sorted to the apical surfaces of corneal epithelial cells.

In sum, any model of the host and viral factors that control cell-to-cell spread of virus in corneal epithelium is likely to be complex. This kind of dispersion of virus from nerve endings differs in several ways from that controlling the

initial entry of virus at the apical surface of a mucous membrane. 1) The transfer of virus from cell-to-cell is limited to the distance between cells in close contact. Some evidence suggests that components of the cell junctions between cells may actually be targets for the sorting of new virus to the lateral domain.³⁷ 2) The anterograde transport and subsequent lesions that appear in the cornea and conjunctiva occur in the presence of neutralizing antibody. Based on this evidence, it has been assumed that the virus spreads within the epithelium by cell-to-cell transmission; i.e. from infected cells to an uninfected cell without exposure to the extracellular space. 3) The heterodimer of HSV gE and gI plays an as yet unspecified role in the cell-to-cell spread. Mutant viral strains that lack full expression of gE and gI are capable of entering epithelial cells, but the size of the plaques, and thus, the spread between epithelial cells is reduced.^{39,40} There is also speculation that gE and gI affect the directional spread of herpes simplex virus from neuron to neuron in the CNS.²⁸

Summary and perspectives

This review has been focused on the steps of entry, retrograde transport, replication of new virus and egress and anterograde transport of herpes simplex virus by trigeminal ganglion neurons. Questions that remain involve not only how these steps are regulated by host and viral gene products, but also how mature virus is assembled and released by neurons and corneal cells. The answers to the questions are especially clinically important, since they will highlight the targets for development of better antiviral drugs.

Acknowledgements

This work was supported by US Public Health Service grants EY-08773 and EY-13867 (JHL) and by funds from That Man May See, Inc., Fight for Sight, and by a REAC grant from the University of California, San Francisco, USA.

REFERENCES

- Kaufman HE. Treatment of viral diseases of the cornea and external eye. *Prog Retin Eye Res* 2000;19(1):69-85.
- Shuttleworth G, Shimeld C, Easty D. Viral disease of the eye. In: Richman DD, Whitley R, Hayden, FG (ed.). *Clinical Virology*. New York: Churchill Livingstone, 1997, pp. 159-83.
- Ritterband DC, Friedberg DN. Virus infections of the eye. *Rev Med Virol* 1998;8:187-201.
- Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis* 1998;26:541-53.
- Whitley RJ. Herpes simplex virus. In: Fields BN (ed.). *Fields Virology*, Vol. 2, New York: Raven Press, 1996, pp. 2297-342.
- Sodeik B. Mechanisms of viral transport in the cytoplasm. *Trends in Microbiol* 2000;8:465-72.
- Spear PG. Entry of alphaherpesviruses into cells. *Semin Virol* 1993;4:167-80.
- Ghiasi H, Bahri S, Nesburn AB, Wechsler SL. Protection against herpes simplex virus induced eye disease after vaccination with seven individually expressed herpes simplex virus 1 glycoproteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1352-60.
- Spear PG, Eisenberg RJ, Cohen GH. Three classes of cell surface receptors for alphaherpesvirus entry. *Virology* 2000;275:1-8.
- Cocchi F, Menotti L, Dubreuil P, Lopez M, Campadelli-Fiume G. Cell-to-cell spread of wild-type herpes simplex virus type 1, but not of syncytial strains, is mediated by the immunoglobulin-like receptors that mediate virion entry, nectin1 (PRR1/HveC/HlgR) and nectin2 (PRR2/HveB). *J. Virol* 2000;74:3903-17.
- Takahashi K, Nakanishi H, Miyahara M, Mandai K, Satoh K, *et al.* Nectin/PRR: An immunoglobulin-like cell adhesion molecule recruited to cadherin-based adherens junctions through interaction with afadin, a PDZ domain-containing protein. *J Cell Biol* 1999;145:539-49.
- Sakisaka T, Taniguchi H, Nakanishi K, Takahashi K, Miyahara M, *et al.* Requirement of interaction of nectin-1 alpha/HveC with afadin for efficient cell-cell spread of herpes simplex virus type 1. *J Virol* 2001;75:4734-43.
- Kristensson K, Lycke E, Røyttä M, Svennerholm B, Vahlne A. Neuritic transport of herpes simplex virus in rat sensory neurons in vitro. Effects of substances interacting with microtubular function and axonal flow [nocodazole, taxol and erythro-9-3(2-hydroxynonyl)adenine]. *J Gen Virol* 1986;67:2023-8.
- Topp K, Lui G-M, LaVail J. Transport of herpes simplex virus (type I) in human retinal pigment epithelial cells in vitro. *FASEB J* 1994;8:1640.
- Willard M. Rapid directional translocations in virus replication. *J Virol* 2002;76:5220-32.
- Sodeik B, Ebersold MW, Helenius A. Microtubule-mediated transport of incoming herpes simplex virus 1 capsids to the nucleus. *J Cell Biol* 1997;136:1007-21.
- Ye GJ, Vaughan KT, Vallee RB, Roizman B. The herpes simplex virus 1 U(L)34 protein interacts with a cytoplasmic dynein intermediate chain and targets nuclear membrane. *J Virol* 2000;74:1355-63.
- Kosz-Vnenchak M, Coen DM, Knipe D. Restricted expression of herpes simplex virus lytic genes during establishment of latent infection by thymidine kinase-negative mutant viruses. *J Virol* 1990;64:5396-402.
- Taylor T, Brockman M, McNamee E, Knipe D. Herpes simplex virus. *Frontiers in Bioscience* 2002;7:d752-64.
- Ohare P. The virion transactivator of herpes simplex virus. *Seminars Virol* 1993;4:145-55.
- Preston CM. Repression of viral transcription during herpes simplex virus latency. *J Gen Virol* 2000;81:1-19.
- Stevens J. Defining herpes simplex genes involved in neurovirulence and neuroinvasiveness. *Curr Eye Res* 1987; 6:63-7.

23. Roizman B, Sears AE. Herpes simplex viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds.). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, pp. 2231-95.
24. Penfold MET, Armati P, Cunningham AL. Axonal transport of herpes simplex virions to epidermal cells: Evidence for a specialized mode of virus transport and assembly. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:6529-33.
25. Miranda-Saksena M, Armati P, Boadle RA, Holland DJ, Cunningham AL. Anterograde transport of herpes simplex virus type 1 in cultured, dissociated human and rat dorsal root ganglion neurons. *J Virol* 2000;74:1827-39.
26. Smith GA, Gross SP, Enquist LW. Herpesviruses use bidirectional fast-axonal transport to spread in sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3466-70.
27. Olink-Coux M, Hollenbeck P. Localization and active transport of mRNA in axons of sympathetic neurons in culture. *J Neurosci* 1996; 16:1346-58.
28. Enquist LW, Tomishima MJ, Gross S, Smith GA. Directional spread of an a herpesvirus in the nervous system. *Vet Microbiol* 2002;86:5-16.
29. Tomishima MJ, Enquist LW. A conserved a-herpesvirus protein necessary for axonal localization of viral membrane proteins. *J Cell Biol* 2001;154:741-52.
30. LaVail JH, Topp KS, Garner JA, Giblin PA. Factors that contribute to the efficiency of transneuronal spread of herpes simplex virus. *J Neurosci Res* 1997;49:485-496.
31. Ohara PT, Tauscher AN, LaVail JH. Two paths for dissemination of herpes simplex virus from infected trigeminal ganglion to the murine cornea. *Brain Res* 2001;899:260-3.
32. Shimeld C, Efsthathiou S, Hill T. Tracking the spread of a lacZ-tagged herpes simplex virus type 1 between the eye and nervous system of the mouse: Comparison of primary and recurrent infection. *J Virol* 2001;75:5252-62.
33. Garner JA, LaVail JH. Differential anterograde transport of HSV type 1 viral strains in the murine optic pathway. *J NeuroVirol* 1999;5:140-50.
34. Laycock KA, Lee SF, Brady RH, Pepose JS. Characterization of a murine model of recurrent herpes simplex viral keratitis induced by ultraviolet B radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2741-6.
35. Hukkanen V, Mikola H, Nykänen M, Syrjänen S. Herpes simplex virus type 1 infection has two separate modes of spread in three-dimensional keratinocyte culture. *J Gen Virol* 1999;80:2149-55.
36. Visalli RJ, Courtney RJ, Meyers C. Infection and replication of herpes simplex virus type 1 in an organotypic epithelial culture system. *Virology* 1997;230:236-43.
37. Johnson DC, Webb M, Wisner TW, Brunetti C. Herpes simplex virus gE/gI sorts nascent virions to epithelial cell junctions, promoting virus spread. *J Virol* 2001;75:821-33.
38. Ohara PT, Chin MS, LaVail JH. The spread of herpes simplex virus type 1 from trigeminal neurons to murine cornea: An immunoelectron microscopy study. *J Virol* 2000;74:4776-86.
39. Dingwell KS, Brunetti CR, Hendricks RL, Tang Q, Tang M, *et al.* Herpes simplex virus glycoproteins E and I facilitate cell-to-cell spread *in vivo* and across junctions of cultured cells. *J Virol* 1994;68:834-45.
40. Wisner T, Brunetti C, Dingwell K, Johnson DC. The extracellular domain of herpes simplex virus gE is sufficient for accumulation at cell junctions but not for cell-to-cell spread. *J Virol* 2000;74:2278-87.

Artículo de revisión**Utilidad de las células hematopoyéticas del cordón umbilical en la medicina de trasplantes**

Consuelo Mancías-Guerra,* David Gómez-Almaguer*

Resumen

El sistema hematopoyético depende, fundamentalmente, de la existencia de "células tallo" para mantener la producción de células sanguíneas maduras. La propiedad básica de estas células, también llamadas células precursoras hematopoyéticas (CPH), es su capacidad de autorrenovación y diferenciación en células progenitoras de todos los linajes hematopoyéticos. El trasplante alogénico de las CPH es la terapia de elección para diversas hematopatías malignas, anemia aplásica severa, errores congénitos del metabolismo e inmunodeficiencias congénitas. De esta manera, en los trasplantes de médula ósea (TMO) la transfusión de las CPH y su injerto en el microambiente de la médula ósea, permiten la reconstitución hematopoyética en los individuos a quienes se realizan tratamientos mieloablativos. Se ha demostrado que la sangre fetal obtenida de los vasos placentarios a través del cordón umbilical contiene estas células precursoras hematopoyéticas en concentración elevada, por lo que la sangre de cordón umbilical constituye una fuente alternativa de éstas para los trasplantes de médula ósea, especialmente en la población pediátrica y en un grupo importante de enfermos en los que no se encuentra otra fuente de donación (familiar o no emparentada). Por esta razón, se desarrollaron los programas de donación de sangre de cordón umbilical y, a su vez, los bancos de células de cordón umbilical. Para que las células precursoras hematopoyéticas puedan ser viables para su utilización en los trasplantes de médula ósea en la clínica humana tienen que ser obtenidas, procesadas y criopreservadas mediante procedimientos con rigurosos controles. También se crearon los bancos de células de cordón umbilical, de tal forma que se pudiera contar con una fuente permanente para realizar trasplantes de células precursoras hematopoyéticas en pacientes que no tuvieran un donador emparentado.

Palabras clave: células, trasplante, cordón umbilical, banco.**Abstract**

The hematopoietic system essentially depends on the existence of "stem cells" to maintain mature blood cells production. The basic property of these cells is their capability of self-renewal and differentiation in progenitor cells of all hematopoietic lineages. The allogenic bone marrow transplant (BMT) is the treatment of choice of a variety of malignant hematopoietic diseases, severe aplastic anaemia, metabolism errors and congenital immunodeficiencies. In this way, patients that undergo myeloablative treatments and BMT can reconstitute their hematopoietic system through stem cells transfusion. It has been proved that fetal blood obtained from placental vessels and umbilical cord contains large numbers of stem cells. This is the reason why umbilical cord blood is an alternative to stem cells for bone marrow transplantation, especially in pediatric population and in a large group of patients without a related or not related match. In order to have viability and usefulness for bone marrow transplantation in human beings, cord blood stem cells have to be obtained, processed and cryopreserved under rigorous conditions. Umbilical cord blood banks were created to have a useful source of allogenic hematopoietic stem cells for bone marrow reconstitution in recipients without a related donor.

Key words: cells, transplant, cord blood, bank.

* Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Correspondencia: Dra. Consuelo Mancías Guerra. Servicio de Hematología, Hospital Universitario José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León. Madero y Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, 64460, Monterrey, Nuevo León, México.
Recibido: mayo, 2002. Aceptado: junio, 2002.

Introducción

La célula madre es una "célula maestra" que crea los componentes clave de la sangre y del sistema inmunitario de los seres humanos. Estas células también se conocen como células progenitoras hematopoyéticas (CPH), células tallo, por su nombre en inglés: stem cells, o células CD34+, ya que

se identifican por un anticuerpo monoclonal casi exclusivo y son células sanguíneas primitivas que aún no se han desarrollado en plaquetas, eritrocitos o glóbulos blancos.

La médula ósea disfuncional está infiltrada con células anormales (leucemia), produce muy pocas (anemia) o éstas no trabajan normalmente. Para muchos pacientes con leucemia, otros tipos de cánceres y algunas enfermedades contraídas por herencia, el trasplante de células precursoras hematopoyéticas es el mejor y el único tratamiento. En un trasplante de médula ósea, las CPH disfuncionales son reemplazadas por las de un donador sano. No obstante, es indispensable encontrar un donador compatible. El problema es que hay millones de diferentes tipos de tejidos y, a pesar de que existe un registro de donadores de médula ósea, muchos pacientes no consiguen un donador compatible. De hecho, cada día hay aproximadamente 3,000 pacientes en Estados Unidos que buscan un donador de médula ósea por medio de este registro, pero muchos de ellos no encontrarán un donador a tiempo (aproximadamente 10,000 por año).

Por otro lado, existen diferentes fuentes de recolección de las células madre: la médula ósea, la sangre periférica (ésta última posterior a la estimulación con factores estimuladores de colonias) y, por último, la sangre de cordón umbilical.

Debido a que la aspiración de sangre de la médula ósea es un procedimiento quirúrgico que conlleva cierto riesgo por ser bajo anestesia general, la recolección de células madre de sangre periférica a través de "aféresis", que es el proceso de remoción de un componente específico de la sangre con la devolución de los elementos restantes al donador, se ha convertido en un procedimiento muy utilizado que ha sustituido de forma parcial al otro método.

Después que se recolecta un número suficiente de células madre, éstas se congelan utilizando soluciones de preservación especiales y se almacenan a muy baja temperatura, en nitrógeno líquido, hasta que son requeridas para reinfusión.

¿Por qué sangre placentaria y del cordón umbilical?

Al nacimiento, la sangre circulante es rica en células precursoras hematopoyéticas; sin embargo, éstas desaparecen en las primeras horas después del nacimiento y sólo queda una escasa concentración de ellas en la sangre. Seguido al nacimiento de un niño, cuando se corta el cordón umbilical,

la sangre que permanece en la placenta y el cordón (llamada sangre placentaria o de cordón umbilical) contiene suficientes de estas células para reemplazar la médula ósea, con la misma eficiencia que un trasplante de ésta.¹⁻³

Los trasplantes de sangre del cordón umbilical ya han probado ser un sustituto eficaz de la médula ósea ya que son una buena fuente de células madre y hay menor dificultad para encontrar compatibilidad entre donador y paciente, tanto en receptores relacionados como no relacionados;⁴⁻⁷ por lo tanto, la sangre del cordón umbilical representa una segunda oportunidad para los pacientes que no cuentan con un donador.

¿Qué es un banco de células del cordón umbilical?

El primer trasplante de células de cordón umbilical se realizó exitosamente en 1989 para tratar a un niño con anemia de Fanconi, a quien se le transfundieron células de una hermana recién nacida que tenía antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés) 100% compatibles con el receptor.³² En los primeros años del decenio de 1980 Pablo Rubinstein concibió y, posteriormente (en 1992), desarrolló el Programa de Donación de Sangre de Placenta y Cordón Umbilical en la ciudad de Nueva York para formar el primer banco de células del cordón umbilical en el mundo. Un año después se llevó a cabo el primer trasplante en la Universidad de Duke, con una unidad del cordón proporcionada por el New York Blood Center. Ésta fue la primera fuente disponible de células madre para el reemplazo de médula ósea que, además, poseía ventajas significativas sobre el trasplante convencional de donador no relacionado. Para junio de 1998, el programa ya había provisto más de 650 unidades de sangre del cordón umbilical a receptores no relacionados con los donadores. Una unidad de sangre del cordón umbilical es la que se recolecta de un solo donador, después de procesarla y probarla. En Europa (Milán, París y Londres) también existen algunos bancos y un registro europeo de unidades de sangre de cordón.

Algunas compañías privadas también ofrecen los servicios de almacenamiento de sangre de cordón; sin embargo, los fines de un banco público y de uno privado son totalmente diferentes.

Existe una serie de datos relevantes acerca de los resultados de los trasplantes de células precursoras hematopoyéticas de donadores no relacionados provistos por los bancos de células de cordón umbilical. Primero, el número

de leucocitos por kilogramo de peso del receptor se correlaciona con el tiempo de prendimiento del injerto, por lo que una unidad con mayor cantidad de leucocitos o posiblemente su expansión *ex vivo*,⁸ pueden acelerar el prendimiento. Sin embargo, el tiempo de recuperación plaquetaria es similar al de los trasplantes de médula ósea. Segundo, la edad del paciente se vincula significativamente con la supervivencia libre de enfermedad, por lo que sólo 20% de los trasplantes de sangre del cordón umbilical se realiza en adultos. Tercero, hay más posibilidades de que no exista éxito en el trasplante si hay incompatibilidad de los antígenos leucocitarios humanos.⁹⁻¹¹ Cuarto, en cuanto a los argumentos a favor de almacenar la sangre del cordón para su uso posterior en trasplantes autólogos, considerando la posibilidad de una leucemia u otras enfermedades, está el temor de la morbilidad postrasplante, que incluye la enfermedad injerto contra huésped.¹² El trasplante con una médula idéntica en antígenos leucocitarios humanos (HLA) está asociado con una mayor frecuencia de recaída leucémica, ya que no inducen el efecto injerto contra leucemia.¹³ Los datos recabados acerca de los trasplantes de células precursoras hematopoyéticas con sangre del cordón concuerdan con los de los trasplantados de médula ósea y sugieren que no es deseable el uso de autotrasplantes con sangre del cordón para el tratamiento de las leucemias. Existe una razón aún más importante para evitar los autotrasplantes, el hallazgo relativamente reciente de la existencia de células leucémicas desde la etapa fetal y neonatal en pacientes diagnosticados después de los 9 y 10 años de vida.¹⁴⁻¹⁶

¿Cuáles son las ventajas de la sangre del cordón umbilical como fuente de células madre para tratamiento e investigación?

1. La sangre del cordón *sólo* puede recolectarse después del nacimiento y de donadores vivos, por lo cual no están involucrados tejidos o células fetales.

2. Su extracción no es dolorosa y no representa riesgos para el recién nacido.

3. Existe un gran número de donadores potenciales.

4. La sangre del cordón puede recaudarse sin riesgo para el recién nacido, debido a que puede obtenerse de placentas ya alumbradas (ex útero). En contraste, la recolección de la médula ósea es un procedimiento de quirófano que se realiza con anestesia general, y la recolección por aféresis suele requerir un catéter central.

5. La sangre del cordón está más libre de algunas infecciones virales comunes en los donadores adultos, especialmente del citomegalovirus y del virus de Epstein-Barr, que pueden ser mortales para los receptores.

6. La sangre del cordón no tiene que ser tan compatible con el receptor como la de un donador adulto. Un trasplante de células precursoras hematopoyéticas de un donador no relacionado adulto requiere la compatibilidad con casi todos los antígenos leucocitarios humanos de ambos (seis). Los injertos de sangre del cordón han sido exitosos a pesar de la incompatibilidad, debido a la relativa inmadurez de las células precursoras hematopoyéticas que implican menos riesgo de una enfermedad grave injerto contra huésped. Esto permite tener donadores para un grupo mayor de receptores, lo que aumenta las posibilidades de encontrar una unidad compatible para los pacientes con antígenos leucocitarios humanos no comunes y para los miembros de grupos étnicos minoritarios. Trágicamente, la mayoría de estos individuos mueren esperando un trasplante de donador compatible no relacionado; los trasplantes de células del cordón les ofrecen una nueva esperanza.

7. La sangre almacenada del cordón está inmediatamente disponible. Los trasplantes se pueden realizar con sólo una semana de diferencia de su solicitud. En cambio, se requieren meses para seleccionar y confirmar si es viable la utilización de las células precursoras hematopoyéticas de donadores adultos no relacionados.¹⁷⁻²¹

¿Qué es la compatibilidad donador-receptor y la diversidad étnica?

Los pacientes que carecen de un familiar que les pueda donar médula ósea tienen mayor oportunidad de encontrar un donador o sangre del cordón compatible dentro de su mismo grupo étnico. Esto se debe a la diversidad de tipos tisulares humanos, conocidos como antígenos leucocitarios humanos (HLA), que son marcadores heredados expresados en la superficie celular de todos los tejidos, que varían según los grupos étnicos.

¿Cómo se recolecta la sangre del cordón umbilical?

La sangre del cordón umbilical puede recolectarse exitosamente in útero o ex útero. En el cuadro 1 se enumeran los criterios de exclusión para la donación de sangre del cordón umbilical. El volumen, la cuenta total de las células nucleadas y el total de CD34 es superior en el método de recolección ex

útero; pero las unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos se encuentran en mayor número en el método *in utero*.²²

Cuadro 1. Factores de exclusión para donación de sangre del cordón umbilical

-
- A. Factores prerrecolección
 - a. Historia de exposición o infección previa de hepatitis o HIV.
 - b. Complicaciones durante el parto, la cesárea o historia previa de nacimientos de alto riesgo.
 - c. Embarazo de más de un producto.
 - d. Problemas placentarios o del cordón umbilical.
 - B. Factores posrrecolección
 - a. Volumen o cantidad de CD34+ inadecuadas
 - b. Problemas durante el procesamiento de las muestras
 - c. Exclusión del donado por no reunir los criterios de inclusión o por falta del consentimiento de la donación por escrito
 - d. Resultados positivos para la infección
 - e. Otros problemas
-

¿Cómo se procesa y criopreserva la sangre del cordón umbilical?

El procesamiento de las unidades puede iniciarse dentro de las 48 horas después de su obtención. La criopreservación requiere que se remueva el exceso de plasma y de eritrocitos, de tal forma que se manejen volúmenes finales bajos y, posteriormente, que se agregue un volumen igual al obtenido de una mezcla fría de 20% de dimetilsulfóxido, 20% de albúmina humana y 60% de medio 199.

El método de criopreservación de células progenitoras incluye el uso de una computadora de congelación programada donde el descenso de la temperatura es a razón de 1°C/min hasta los -60 °C y posteriormente 5 °C/min hasta -90 °C. Sin embargo, hay estudios que sugieren que también se puede congelar a -86 °C por espacio mínimo de dos horas y después transferir las células madre a un congelador de nitrógeno líquido sin perder viabilidad.²³

Además, esta sangre del cordón umbilical se puede intercambiar en distintos centros de trasplante (incluso trasatlánticos), ya que su transportación prolongada (hasta de 36 horas), si es adecuada, no repercute en su calidad ni en su cantidad.²⁴

¿Qué estudios se realizan en las unidades de la sangre del cordón umbilical obtenidas?

Además de los estudios serológicos de rutina para agentes infecciosos, que incluyen HIV, brucela, hepatitis B y C y

sífilis, también se realiza la detección de anticuerpos IgM contra el citomegalovirus.

Los antígenos leucocitarios humanos A y B se determinan con pruebas serológicas. Sin embargo, los alelos del HLA-DRB1 deben comprobarse por PCR de alta resolución para poder identificar alelos discretos dentro de un grupo con un determinante antigénico común. Las unidades que se consideran como posibles candidatas son las que tienen cuatro de seis antígenos leucocitarios humanos en común con el receptor, lo cual se reporta dentro de las primeras 48 horas de que se solicita la unidad al banco de células del cordón.

Se debe verificar la negatividad de las unidades para hemoglobinopatías y otras enfermedades genéticas, de acuerdo con la historia familiar y grupo étnico de procedencia.

¿Cómo determinar la cantidad de células madre?

El contenido celular, sobre todo el de células progenitoras, es el factor principal para valorar si la unidad de sangre del cordón umbilical es adecuada clínicamente para su uso en este tipo de trasplantes. Éstas representan menos del 1% de la cuenta total de leucocitos en una unidad de sangre de cordón umbilical.²⁵ Debido a que el análisis de CD34 entra en la categoría de “eventos raros”, por su escaso número dentro de una unidad dada, su medición representa todo un reto para el desarrollo de un método estandarizado de cuantificación de las mismas. Sumado a esto hay retos adicionales, como la existencia de un número variable de células rojas nucleadas, que puede llevar a una sobrestimación de la cuenta total de leucocitos, además de la edad de las muestras, la que suele ser mayor de 24 horas. Una apoptosis aumentada, la muerte celular y los detritus, también pueden confundir su análisis.

La enumeración de las células CD34+ se lleva a cabo por medio de procedimientos de citometría de flujo.²⁶⁻²⁸ La guía publicada por la International Society for Hematotherapy and Graft Engineering (ISHAGE: 8) es el estándar para la medición de las células CD34+ por medio de la citometría de flujo.²⁹

¿Cuál es el método de descongelación y reinfusión de las células progenitoras?

La descongelación para la reinfusión de las células madre puede efectuarse mediante cualquiera de los métodos exis-

tentes con la misma efectividad: en un baño de agua o por una técnica automatizada en seco; ambos requieren del mismo tiempo y son fáciles de realizar. Sin embargo, con el uso del método en seco hay menor riesgo de contaminación bacteriana del producto celular y del cuarto del paciente.⁷

Por otro lado, se han observado efectos secundarios posteriores a la infusión de dimetilsulfóxido, especialmente en los pacientes menores de 25 kg de peso, en los cuales la dosis de DMSO es mayor de 1g/kg. Estos incluyen convulsiones, hipervolemia, arresto cardiaco, náusea, vómito, escalofríos e incomodidad abdominal. Es posible evitar la toxicidad de la infusión de células madre si se remueve el dimetilsulfóxido con un lavado de una solución al 5% de albúmina y dextrán; además, se reduce la dosis celular ya que el alto gradiente osmolar al que se someten éstas cuando se descongelan e infunden causa muerte celular.^{30,31}

Conclusiones

La sangre del cordón umbilical es una fuente útil para la reconstitución medular con células progenitoras hematopoyéticas alogénicas.

Existen proyectos para la expansión del número de células progenitoras hematopoyéticas para acelerar el injerto y reducir las complicaciones durante el trasplante, para mejorar la recuperación inmune postrasplante y para usar la sangre de cordón como fuente de ellas para otros tejidos, incluyendo los huesos, el hígado, los nervios y los músculos. Esto último se debe a que estas células tienen la habilidad de la "transdiferenciación" o "plasticidad", términos que se refieren a la capacidad de transformación de las células madre en tipos de líneas tisulares diferentes al tipo original del tejido del cual derivaron. Por ejemplo, se ha demostrado que las células madre neuronales pueden diferenciarse en hematopoyéticas, y que las células madre hematopoyéticas pueden dar origen a células musculares y viceversa. El objetivo final sería controlar la plasticidad celular y, posteriormente, multiplicar las células madre, lo que se traduciría en una fuente eterna de sangre o de sus componentes para tratamientos específicos.

Algunos equipos de investigadores están explorando estrategias para ayudar a los pacientes que aún no han sido beneficiados con esta fuente de células madre, incluyendo a los que tienen enfermedades genéticas y/o malignas distintas a la leucemia, o tumores sólidos.

Es posible que el trasplante de células madre del cordón umbilical resuelva un serio problema: sólo 30% de los 10 a

20,000 pacientes que requieren un trasplante en Estados Unidos tienen un donador relacionado compatible y sólo 20% de los restantes encontrarán un donador no relacionado, a pesar de los registros de donadores de médula ósea. Si bien no existen estadísticas razonablemente seguras de nuestro medio, las anteriores dan una idea de la importancia de contar con un banco de células del cordón umbilical en los países en desarrollo, ya que todo individuo tiene el derecho a la salud.

REFERENCIAS

1. Rubinstein P, Cariar C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, Berkowitz RL, *et al.* Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998; 339:1565-1577.
2. Cairo MS, Wagner JE. Placental and/or umbilical cord blood: An alternative source of hematopoietic stem cells for transplantation. *Blood* 1997; 90:4665-78.
3. Gluckman E. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2000; 28:1197-1205.
4. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, Broxmeyer HE, Gluckman E. Allogenic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet* 1995;346:214-9.
5. Kurtzberg J, Laughlin M, *et al.* Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 1996;335:157-66.
6. Wagner JE, Rosenthal J, *et al.* Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: Analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood* 1996;88:795-802.
7. Gluckman E, Rocha V, *et al.* Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. *N Engl J Med* 1997;337:373-81.
8. Emerson SE. Ex vivo expansion of hematopoietic precursors, progenitors, and stem cells: The next generation of cellular therapeutics. *Blood* 1996;87:3082-8.
9. Kernan NA, Bartsch G, Ash RC, *et al.* Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med* 1993;328:593-602.
10. Balduzzi A, Gooley T, Anasetti C, *et al.* Unrelated donor marrow transplantation in children. *Blood* 1995;86:3247-56.
11. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, *et al.* Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukaemia or lymphoma. *N Engl J Med* 1989;320:197-204.
12. Cord Blood: Making an informed choice, commonly asked questions. San Francisco: Cord Blood Registry-International Cord Blood Foundation, 1997.
13. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, *et al.* Graft-versus-leukaemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555-62.
14. Ford AM, Pombo-de-Oliveira MS, McCarthy KP, *et al.* Monoclonal origin of concordant T-cell malignancy in identical

- twins. *Blood* 1997;89:281-5.
15. Rowley JD. Backtracking leukaemia to birth. *Nat Med* 1998;4:150-1.
 16. Gale KB, Ford AM, Repp R, *et al.* Backtracking leukaemia to birth: Identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:113950-4.
 17. Kurtzberg J, Laughlin M, *et al.* Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 1996;335:157-66.
 18. Wagner JE, Rosenthal J, *et al.* Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: Analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood* 1996;88:795-802.
 19. Rubinstein P, Rosenfield RE, Adamson JW, Stevens CE. Stored placental blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Blood* 1993; 81:1679-90.
 20. Rubinstein P. Placental blood-derived hematopoietic stem cells for unrelated bone marrow reconstitution. *J Hematother* 1993;2:207-10.
 21. Kurtzberg J, Graham M, Casey J, Olson J, Stevens CE, Rubinstein P. The use of umbilical cord blood in mismatched related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Cells* 1994;20:275-83.
 22. Ballen K, Lasky L, Lane TA, Miller J, Lindgren B, Haley NR, Patterson H. In utero or ex utero cord blood collection. Which is better? Cord Blood Program, American Red Cross, Arlington: ISHAGE, 2001.
 23. Cameron G, Robertson C, Nakamoto H, Taller M, Abraham S, Eaves C. Validation of an alternative method for freezing human hematopoietic cells in cases where a programmable freezer is not available. ISHAGE, Terry Fox Laboratory, Vancouver, 2001.
 24. Zhou S, Lam-Po-Tang R, Vowels M. Lack of damage to cord blood cell content and viability during prolonged transport. ISAGHE, Australian Cord Blood Bank, 2001.
 25. Sutherland DR, Keating A, Nayar R, Anania S, Stewart AK. Sensitive detection and enumeration of CD34+ cells in peripheral and cord blood by flow cytometry. *Exp Hematol* 1994;22:1003-10.
 26. Gratama JW, Orfao A, Barnett D, Brando B, *et al.* Flow cytometric enumeration of CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells. *Cytometry* 1998;34:128-42.
 27. Brando B *et al.* Cytofluorometric methods for assessing absolute numbers of cell subsets in blood. *Cytometry* 2000;42:327-46.
 28. Keeney M, Sutherland DR. Stem cell enumeration by flow cytometry: Current concepts and recent developments in CD34+ cell enumeration. *Cytotherapy* 2000;2:395-402.
 29. Brocklebank AM, Sparrow RL. Enumeration of CD34+ cells in cord blood: A variation on a single-platform flow cytometric method based on the ISHAGE gating strategy.
 30. Seber A, Luppi LA, Morais MF, Oliveira OM, Cruz GA, Ginani V, Petrilli S. The toxicity associated with the infusion of hematopoietic stem cell can be avoided by DMSO removal. ISHAGE, 2001.
 31. Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE, *et al.* Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10119-22.
 32. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, *et al.* Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord-blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321:1174-8.

Caso clínico

Uso de gammaglobulina hiperinmunitaria contra hepatitis B en el postrasplante hepático. Reporte de un caso

Linda E. Muñoz,* Miguel Escobedo,* Homero Nañez,* Miembros del grupo de trasplante hepático**

Resumen

Se informa del caso de un paciente masculino de 54 años de edad con diagnóstico pretrasplante hepático ortotópico de cirrosis hepática por virus de la hepatitis B. Se trató con lamivudina con dosis de 150 mg/d durante los 19 meses previos al trasplante hepático ortotópico. Los resultados de ADN-virus de hepatitis B fueron negativos al mes del tratamiento. El 30 de mayo de 2001 se sometió al trasplante hepático ortotópico. Se extubó a las 24 horas y su estancia en cuidados intensivos fue de cinco días. Las siguientes complicaciones aparecieron a las 72 horas, neumonía y a los 11 días sepsis por *Staphylococcus aureus* y candidemia, respondió en forma adecuada al tratamiento. Se le administraron en total 78,029 UI de gammaglobulina hiperinmunitaria intramuscular contra la hepatitis B desde la fase anhepática del trasplante hasta el día 29 postrasplante hepático ortotópico; continuó recibiendo 10,000 UI de gammaglobulina hiperinmunitaria contra la hepatitis B cada cuatro a ocho semanas, con lo que se logró mantener las concentraciones protectoras del anti-antígeno de superficie de la hepatitis B (>150 mUI/mL). El esquema con lamivudina 150 mg/d se continuó desde el postrasplante inmediato. Unos días después de alcanzar las concentraciones protectoras del anti-antígeno de superficie de la hepatitis B, la reacción de la cadena de la polimerasa del virus de la hepatitis B se volvió negativa. El esquema de inmunosupresión fue con esteroides y ciclosporina A. Se dio de alta al paciente el día 21 postrasplante hepático ortotópico. Éste es el primer informe en México del tratamiento exitoso con lamivudina y gammaglobulina hiperinmunitaria contra la hepatitis B en el trasplante hepático por cirrosis por virus B.

Palabras clave: gammaglobulina hiperinmunitaria, hepatitis B, lamivudina, trasplante hepático ortotópico.

Abstract

The case of a 54 year-old man, who received an orthotopic liver transplantation because of hepatic-cirrhosis by hepatitis B virus infection. Before transplantation the patient received 150 mg/d of lamivudine for 19 months, and negative results for hepatitis B-DNA were achieved after one month of this treatment. The patient underwent an orthotopic liver transplantation on 30th may 2001. He was extubated at 24 hrs post surgery and remained in the intensive care unit for five more days. Complications arising from the event were: pneumonia at 72 hrs post surgery and *Staphylococcus aureus* sepsis and candidemia at day eleven, both showing good response to antibiotic treatment. A total amount of 78,029 IU of hepatitis B hyperimmune globulin were administered intramuscularly starting in the anhepatic phase of transplantation and up to the 29th day after it. He received 10,000 IU of hepatitis B hyperimmune globulin every 4 to 8 weeks, which kept protective levels of anti-HBsAg, (>150 mIU/ml) The daily doses of 150 mg of lamivudine has continued without interruption so far. After reaching protection levels of anti-HBsAg, the polymerase chain reaction for hepatitis B virus was negative. The immunosuppressive therapy consisted of: steroids and ciclosporine A. He left the hospital 21 days after the transplantation. This is the first reported case in Mexico regarding the use of lamivudine and hepatitis B hyperimmune globulin in liver transplantation of patients with cirrhosis by hepatitis B virus.

Key words: hyperimmune globulin, hepatitis B, lamivudine, orthotopic liver transplantation.

* Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

** Edelmiro Pérez, Ángel Martínez, Marco Hernández, Juan Pablo Maldonado, Homero Zapata, Ángel Rodríguez, Alejandro Borque, Dionicio Palacios, Velia Garduño, Patricia López, Javier Ramos, Jorge González, Mario Alanís, Alnitak Martínez, Ricardo Caraza, María de la Luz Carmona, María Teresa Martínez, Irma de Osio.

Correspondencia: Dra. Linda E. Muñoz Espinosa. Unidad de Hígado, Hospital Universitario José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León. Madero y Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, 64460, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: mayo, 2002. Aceptado: junio, 2002.

Introducción

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus ADN hepatotrópico que ha infectado a cerca de 350 millones de personas en el mundo; más del 50% se vuelven sintomáticos y de éstos, casi 5% son crónicos, lo que representa alrededor de un millón de muertes al año.¹ En estos pacientes el trasplante hepático ortotópico es el único tratamiento eficaz para las etapas terminales crónicas². Este tipo de infección se considera una contraindicación relativa, porque si al trasplante hepático ortotópico no se le da una terapia coadyuvante con inmunoprofilaxis y/o análogos de los nucleósidos, puede haber una reinfección en el hígado trasplantado y la supervivencia postrasplante disminuye; el riesgo de reinfección es entre 78-100% en los pacientes sin ninguna profilaxis^{1,8} y está en relación directa con las concentraciones séricas de ADN del VHB al momento del trasplante.³ Una opción es la gammaglobulina hiperinmunitaria contra la hepatitis B (GGHHB), que protege a los hepatocitos contra el VHB liberado desde sitios extra hepáticos al bloquear los receptores de este virus.⁵ La recurrencia del virus después de un tratamiento a corto plazo era frecuente; cuando se utilizó esta forma de tratamiento la supervivencia en estos pacientes fue del 65% a los dos años, en cambio, su uso por tiempo prolongado permite una supervivencia de 80%.¹

Los nuevos desarrollos en el uso de la terapia antiviral han permitido disminuir los costos y mejorar la eficacia de los protocolos de tratamiento. En este grupo de medicamentos están el ganciclovir, famciclovir y lamivudina. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la ADN polimerasa (los dos primeros) o el bloqueo irreversible de la transcriptasa reversa en la replicación viral (la última).^{1,6} Se recomienda iniciar el uso de la lamivudina al menos cuatro meses antes del trasplante hepático ortotópico,⁵ la monoterapia con lamivudina disminuye la recurrencia de 10 a 29% al año del trasplante, pero la recurrencia aumenta 50% a los dos años por la resistencia a la lamivudina por las mutaciones en el locus YMDD (región C de la polimerasa del VHB)⁷ que se manifiesta hasta en 40% de los pacientes a los dos años postrasplante.⁵

Objetivo

Evaluar la respuesta de un paciente con cirrosis por el virus de la hepatitis B, tratado con lamivudina en el pretrasplante hepático ortotópico y gammaglobulina hiperinmunitaria contra hepatitis B/lamivudina postrasplante hepático ortotópico.

Caso clínico

Paciente masculino de 54 años de edad con antecedentes importantes de diabetes mellitus tipo 2 que apareció cuatro meses antes del trasplante hepático ortotópico, de consumo de alcohol de 80 a 100 g cada fin de semana desde los 30 años hasta dos años siete meses antes del trasplante y relaciones homosexuales en su juventud y heterosexuales con dos a tres parejas por año. Su padecimiento inició dos años antes de su ingreso al hospital con sangrado del tubo digestivo alto caracterizado por melena. El paciente se internó para su tratamiento. La endoscopia superior reveló sangrado activo de várices esofagogástricas. Se hizo una biopsia hepática, que se complicó con un sangrado considerable, lo que ameritó transfundir seis unidades de sangre. Se diagnosticó cirrosis hepática por el VHB. Durante la enfermedad el paciente tuvo dos episodios de encefalopatía grado I. Recibió bloqueadores de secreción gástrica, aldactone, vitamina K, lactulosa y vitaminas.

Diecinueve meses antes del trasplante hepático ortotópico se refirió al paciente a este hospital, en donde se le realizaron exámenes de laboratorio; entre los que destacan anti-VIH (-) anticuerpo contra virus C (anti-VHC) (-), antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgsVHB) (+), anti-core IgM e IgG (+), AgeVHB (+), anticuerpo vs AgeVHB (anti-AgeVHB) (-). Los marcadores serológicos se determinaron por ELISA, ADN-VHB positivo por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se inició el tratamiento con lamivudina 150 mg/d durante los 19 meses previos al trasplante, los resultados fueron de ADN-VHB (-) al mes de tratamiento. A los tres meses, por error, el paciente suspendió la lamivudina tres meses, con reaparición de ADN-VHB en suero. Se reinstaló el tratamiento dos meses antes del trasplante y se obtuvo el resultado del ADN-VHB negativo al mes de reinstalado el medicamento a pesar de que el AgeVHB seguía positivo. Permaneció así hasta el 30 de mayo del 2001, momento en que se hizo el trasplante hepático ortotópico, sin complicaciones. El examen histopatológico del hígado explantado mostró seis lesiones de colangiohepatocarcinoma con dimensiones en un rango de 0.5 a 4 cm no identificadas en el ultrasonido, la concentración de alfa feto-proteína (a-FP) fue de 23 ng/mL dos meses antes del trasplante. Al paciente se le extubó a las 24 horas y su estancia en cuidados intensivos fue de cinco días. Tuvo las siguientes complicaciones: a las 72 horas neumonía y sepsis por *Staphylococcus aureus* y candidemia a los 11 días, su respuesta al tratamiento fue adecuada. Las pruebas de función

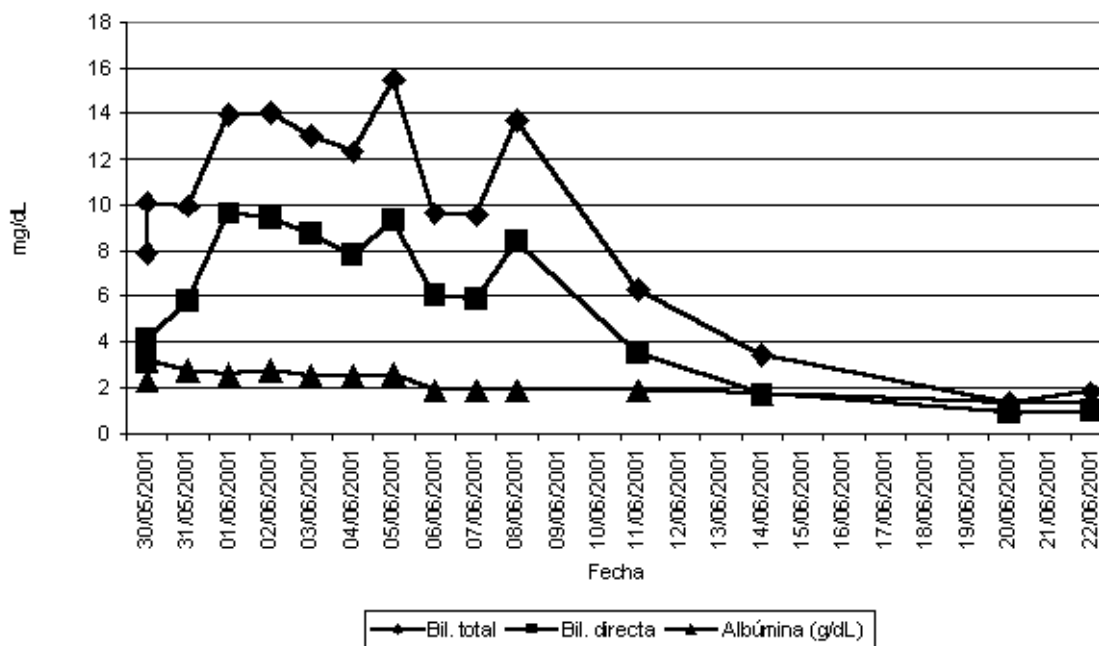


Figura 1. Evolución de las pruebas del funcionamiento hepático postrasplante en el paciente con hepatitis B.

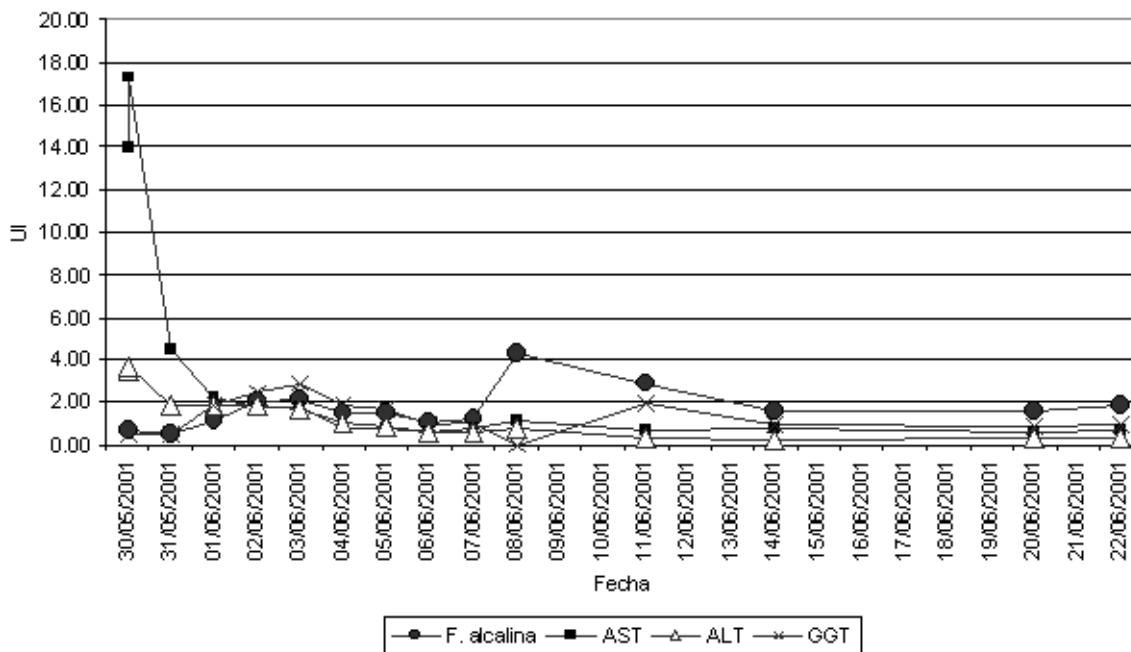


Figura 2. Evolución de las pruebas del funcionamiento hepático postrasplante en el paciente con hepatitis B.

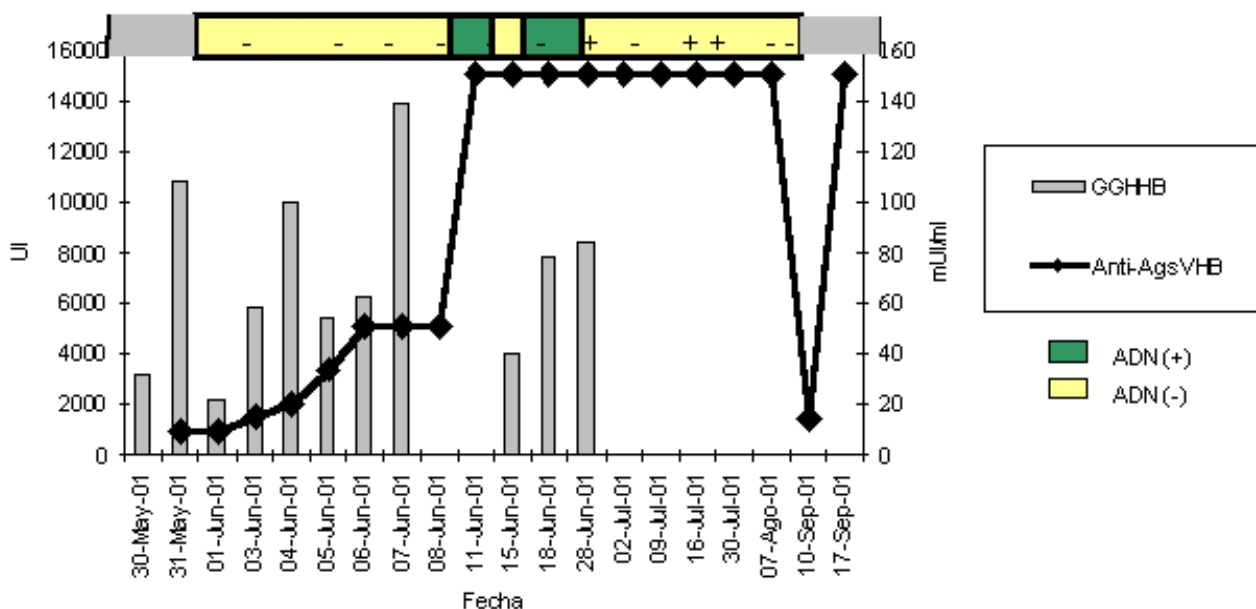


Figura 3. Muestra cómo alcanzó las concentraciones protectoras del anti-AgsVHB >150mUI/mL con el uso de GGHHB desde la fase anhepática. La dosis de GGHHB para mantener las concentraciones protectoras de anti-HBsAg es de 10,000 UI. El ADN-VHB reapareció, para por último ser negativo con el tratamiento. El paciente además recibió lamivudina desde el posoperatorio inmediato.

hepática mostraron colestasis que cedió a las dos semanas postrasplante hepático ortotópico (figuras 1 y 2). Se administró GGHHB intramuscular y recibió un total de 78,029 UI desde la fase anhepática del trasplante hasta el día 29 postrasplante (figura 3). A los 15 días alcanzó concentraciones de antiAgsVHB por encima de 150 mUI/mL y permanecieron así, el paciente continuó recibiendo 10,000 UI de GGHHB al mes, con las cuales se logró mantener las concentraciones protectoras de antiAgsVHB (>150 mUI/mL). El único efecto adverso fueron las mialgias, que cesaron a los 28 días postrasplante. El esquema con lamivudina 150 mg/d se continuó en el postrasplante inmediato. Unos días después de alcanzar las concentraciones protectoras de anti-AgsVHB, el PCR-VHB fueron negativos; como se determinó por una técnica muy sensible, de nuevo fue positivo para finalmente ser negativo al continuar con el tratamiento combinado. El esquema de inmunosupresión fue con esteroides y ciclosporina A. El paciente salió del hospital el día 21 postrasplante hepático ortotópico.

Discusión

Hasta hace algunos años la infección por el virus de la hepatitis B en un paciente cirrótico era una contraindicación relativa para realizar el trasplante hepático ortotópico.⁸ En

los pacientes trasplantados con una replicación alta del virus B (AgeVHB y ADN positivos) el riesgo de reinfección era hasta de 100%, y en pacientes con replicación baja (AgeVHB y ADN negativos) era hasta del 78%.^{1,8} La recurrencia de infección por el VHB en el postrasplante se divide en tres fases: la primera, de incubación que dura por lo menos 90 días, la recurrencia puede no ser clínicamente aparente, pero el AgsVHB es positivo en suero; la segunda fase puede ser hasta de 12 meses, pero también puede ser mucho más acelerada, hay pruebas clínicas de hepatitis recurrente confirmada por estudios bioquímicos y biopsia; y, por último, se alcanza una fase de meseta.¹ Antes la mortalidad de estos pacientes era casi de 50% postrasplante hepático ortotópico al no recibir profilaxis.

El uso de la GGHHB reduce el riesgo de recurrencia de infección por VHB hasta en 91% de los pacientes con cirrosis y hepatitis fulminante con un trasplante de hígado.^{1,5} El mecanismo de acción de la GGHHB no consiste en neutralizar el virus en el hepatocito, sino a los viriones circulantes, previniendo así la entrada al hepatocito. Inicialmente la GGHHB se utilizaba por periodos cortos, pero el injerto se infectaba entre 20 y 50%; con el advenimiento de la terapia indefinida se ha reducido de manera notable. Ahora existe un acuerdo unánime de que la administración de la GGHHB⁵

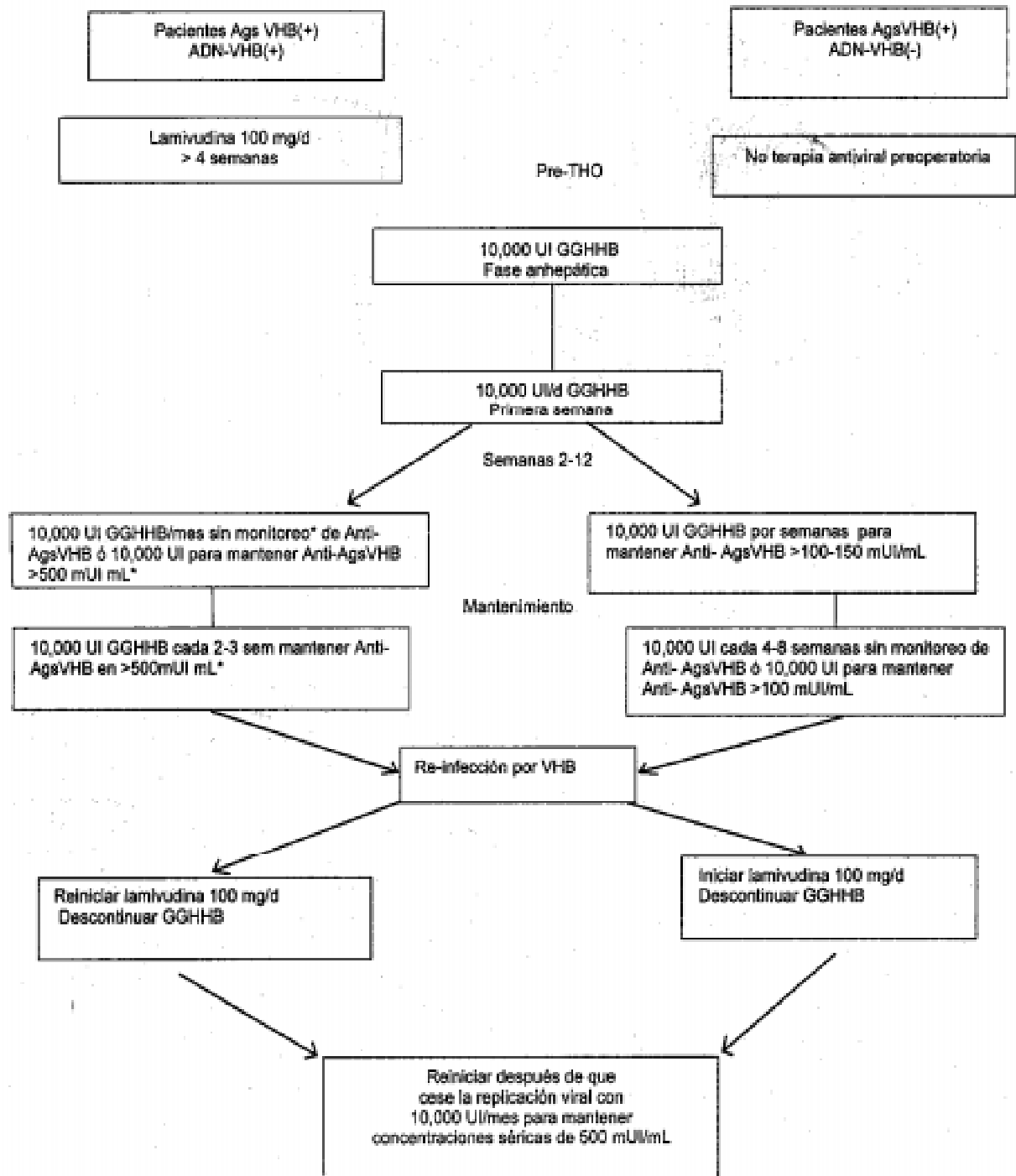


Figura 4. Profilaxis con GGHB en pacientes con trasplante hepático ortotópico en riesgo.
*Eventualmente en combinación con lamivudina.

(figura 4) se debe iniciar en la fase anhepática con 10,000 UI y esta dosis diaria se continúa durante la primera semana postrasplante, entre las semanas 2 a 12 se administra la misma dosis cada 2 a 4 semanas, la dosis de mantenimiento varía según el estado de replicación viral pretrasplante hepático ortotópico. En los pacientes ADN-VHB negativo pretrasplante, como en este caso, las concentraciones del AgsVHB que deben mantenerse en suero son de >100 mUI/mL, de lo contrario, deberán superar los 500 mUI/mL. Uno de los inconvenientes de la administración de la GGHHB es la presentación intramuscular, sólo en Europa hay intravenosa. Una probable limitante en nuestro medio es el costo elevado de la GGHHB.

Las reacciones adversas posibles son las artralgias, las mialgias, el exantema entre otros; el riesgo de transmitir infecciones con la GGHHB es muy poco.⁵ Este paciente sólo presentó mialgias como efecto adverso.

La dosis de GGHHB que deben recibir estos enfermos la primera semana es de 80,000 a 120,000 UI. El paciente de este informe recibió una dosis acumulada de 78,029 UI durante el primer mes, alcanzando así una concentración del anti-AgsVHB de >150 mUI/mL, y del ADN-VHB negativo (figura 3).

No hay un consenso sobre la duración de la inmunoprofilaxis pasiva y se recomienda que sea de por lo menos 18 meses. Se informa del éxito de la vacuna contra la hepatitis B antes de retirar la GGHHB o, incluso, en uso simultáneo, con generación de anti-AgsVHB en el paciente.⁹ El riesgo al suspender la GGHHB es la reinfección.

El uso de tacrolimus en lugar de ciclosporina A no parece reducir la reinfección, de la misma manera, la reducción de los esteroides no cambió la frecuencia de reinfección en estos pacientes.¹

Los inhibidores de la transcripción del ADN, como la lamivudina y otros análogos de nucleósidos, han tenido un gran impacto en el trasplante hepático por virus B. A pesar de que los mecanismos de acción no están bien esclarecidos, los análogos de nucleósidos inhiben la polimerasa por incorporación directa en el ADN viral, terminando la elongación del ADN (ganciclovir, famciclovir) o bloqueando de forma irreversible la transcriptasa reversa durante la replicación viral (lamivudina).¹ Por lo general, estos agentes son bien tolerados. La lamivudina parece ser el antiviral más prometedor. Su administración con dosis de 100 mg en el pretrasplante hepático ortotópico y su continuación en el postrasplante en combinación con la GGHHB, ha dado los

mejores resultados.³ El paciente de este estudio se trató con lamivudina 150 mg/d durante más de un año en el pretrasplante y aunque tuvo una recaída por la infección viral con reaparición del AgeVHB y ADN-VHB cuando el paciente suspendió el tratamiento por error; sin embargo, al reiniciarlo la replicación disminuyó. El enfermo entró al trasplante hepático ortotópico con ADN-VHB negativo y los resultados fueron excelentes, permanece sin datos de infección y sus pruebas de función hepática son prácticamente normales.

Se ha informado de casos de reinfección con una mutante de escape hasta de 27% de estos pacientes.¹ Debido a que la reinfección del injerto se caracteriza por concentraciones altas de replicación viral y enfermedad crónica progresiva, el mantenimiento con antivirales juega un papel muy importante en el tratamiento pre y posoperatorio.

Éste es el primer reporte en México del tratamiento exitoso con lamivudina y GGHHB en el trasplante hepático por cirrosis por virus B, y ha dado los mejores resultados manteniendo al injerto libre de reinfección.

REFERENCIAS

1. Colquhoun SD, Belle SH, Samuel D, Pruett TL. Transplantation in the hepatitis B patient and current therapies to prevent recurrence. *Semin Liver Dis* 2000;20 (Suppl 1):7-12.
2. Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, Teperman L, Fung JJ, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology* 1991;13: 619-26.
3. Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W, *et al.* Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol* 2001;34:903-10.
4. Nyman T, Shokouh-Amiri MH, Vera SR, *et al.* Prevention of hepatitis B recurrence with indefinite hepatitis B immune globuline prophylaxis after liver transplantation. *Clin Transplant* 1996;10:663-67.
5. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: A concise review. *Hepatology* 2000;32:1189-95.
6. Perrillo RP, Kruger M, Sievers T. Posttransplantation: Emerging and future therapies. *Semin Liver Dis* 2000;20(Suppl 1):13-7.
7. Teo EK, Han SH, Terrault N, *et al.* Liver transplantation in patients with hepatitis B virus infection: outcome in Asian versus white patients. *Hepatology* 2001;34:126-32.
8. Dider S, Rainer M, Graeme A, *et al.* Liver transplantation in European patients with hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329:1842-47.
9. Weiss P. Safe vaccination against hepatitis B virus and discontinuation of hepatitis B recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *Transplant Proc* 2000;32:712-13.

Caso clínico**Trasplante de precursores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical en un niño con leucemia linfoblástica**

Óscar González Llano,* Juana María Cárdenas Serna,* Mónica Rangel Fuentes,* Consuelo Mancías Guerra,* Olga Cantú Rodríguez,* David Gómez Almaquer*

Resumen

Los tratamientos quimioterápicos modernos permiten curar a más del 70% de los niños que padecen leucemia linfoblástica aguda, por lo que menos del 25% de todos estos pacientes son susceptibles de un trasplante alogénico de los precursores hematopoyéticos. Este porcentaje incluye a los niños con un pronóstico adverso al momento del diagnóstico o que manifiestan recaídas tempranas en la médula ósea. Una de las principales limitaciones de los trasplantes es la carencia de un donador compatible en casi las dos terceras partes de los candidatos. La obtención de los precursores hematopoyéticos de la sangre del cordón umbilical ha permitido tratar a un mayor número de pacientes, ya que las exigencias de la compatibilidad en el antígeno leucocitario humano (HLA) son menores. Se comenta el primer caso de trasplante de precursores hematopoyéticos alogénico obtenidos de la sangre del cordón umbilical realizado en Monterrey, en un niño con leucemia linfoblástica aguda resistente a quimioterapia.

Palabras clave: leucemia, linfoblástica, trasplante, cordón umbilical.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda es la enfermedad neoplásica más frecuente en pediatría, se diagnostica en uno de cada cuatro niños con cáncer y su frecuencia aproximada es de un caso por cada 25,000 niños al año,¹ en Monterrey; por lo tanto, hay entre 60 y 80 nuevos pacientes pediátricos anualmente. Con los tratamientos de quimioterapia modernos 70% de los niños con leucemia linfoblástica aguda se pueden curar,^{2,3} razón por la que el trasplante de precursores hematopoyéticos es una medida terapéutica poco utilizada. Sin embargo, un pequeño número de niños con leucemia linfoblástica

Abstract

More than 70% of children with acute lymphoblastic leukemia can be cured with the current chemotherapy protocols. Therefore, the remaining patients will be hematopoietic progenitor cell transplantation candidates. High risk prognostic factors at diagnosis and bone marrow early relapses explain why some patients are included in this group. Almost two thirds lack a matching donor, being the most remarkable limitation for a bone marrow transplantation. The cord blood stem cell transplantation remain the only hope for those patients, at least in Mexico. For patients in whom no suitable donor is available, this source of hematopoietic stem cells offers substantial advantages, notably the reduced severity of GVHD and permits the use of cord blood from HLA-mismatched donors. We presented a child with refractory acute lymphoblastic leukemia, who was the first recipient of allogeneic cord blood transplantation in Monterrey, Mexico.

Key words: leukemia, lymphoblastic, transplantation, cord blood.

aguda es susceptible de recibir el trasplante de precursores hematopoyéticos; los niños con anormalidades cromosómicas, como el cromosoma Filadelfia, los pacientes con un pronóstico adverso para la curación como: tener menos de 18 meses de edad o más de 100,000 leucocitos por mm³ al momento del diagnóstico y, por último, el grupo de pacientes con recaídas tempranas en la médula ósea, es decir, las que ocurren cuando aún reciben quimioterapia.⁴⁻⁶

Se comunica el caso de un niño con leucemia linfoblástica aguda que después de dos recaídas en la médula ósea se sometió, en junio de 2001, a un trasplante de precursores hematopoyéticos alogénico. La sangre del cordón umbilical de su única hermana fue la fuente de los precursores hematopoyéticos. En febrero del mismo año, la sangre se había criopreservado en el South Texas Blood and Tissue Center en San Antonio, Texas. Éste es el primer caso de trasplante con sangre del cordón umbilical en la ciudad de Monterrey, México.

* Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Correspondencia: Dr. Óscar González Llano. Edificio de especialidades 2 Dr. Rodrigo Barragán Villarreal, segundo piso, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León. Madero y Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, 64460, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: junio, 2002. Aceptado: julio, 2002.

Reporte del caso

JRM de 18 meses de edad, hijo único y sano previamente. Acudió por primera vez a consulta en mayo de 1998 por adenomegalia cervical de casi tres semanas de evolución. En el examen físico se encontró hepato y esplenomegalia de 6 y 8 cm por debajo de los rebordes costales derecho e izquierdo, respectivamente. En la biometría hemática inicial la hemoglobina fue de 12.2 g/dL; 57,000 plaquetas por mm^3 y 270,000 leucocitos por mm^3 . La revisión del frotis de la sangre periférica mostró blastos con aspecto linfoide en 98% de las células observadas. Se practicaron estudios de inmunohistoquímica que reportaron células negativas para la tinción de mieloperoxidasa y positivas para el anticuerpo monoclonal CD10, por lo que se confirmó el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de riesgo alto para la aparición de recaídas, porque la edad y el número de leucocitos al momento del diagnóstico eran factores pronósticos adversos.

Se inició el programa de quimioterapia con prednisona diaria, vincristina y adriamicina cuatro dosis semanales, asparaginasa dos veces a la semana durante seis ocasiones y, además, cinco sesiones de quimioterapia triple intratecal con metotrexato, arabinósido de citosina y dexametasona. En todas las punciones lumbares no hubo células neoplásicas en el líquido cefalorraquídeo. En junio el paciente se encontraba sin síntomas, con exploración física negativa y biometría hemática normal; el aspirado de médula ósea mostró menos de 5% de blastos por lo que se estableció un estado de remisión completa. La consolidación de la remisión se inició con una dosis alta de arabinósido de citosina en infusión continua y una dosis intermedia de metotrexato y rescate con ácido fólico posteriormente.

En julio se inició la fase de continuación con 6 mercaptopurina (6MP) diaria y metotrexato (MTX) semanal durante cuatro semanas y después quimioterapia de reinducción temprana con tres dosis semanales de vincristina y adriamicina y dos dosis de quimioterapia triple intratecal. En septiembre se reanudó con la 6 mercaptopurina diaria y el metotrexato semanal, con intensificaciones cada seis semanas administrando vincristina, prednisona durante siete días y quimioterapia triple intratecal con muy buena tolerancia y sin complicaciones hasta diciembre de 1999, que fue cuando se suspendieron las intensificaciones continuando sólo con 6 mercaptopurina y metotrexato.

En noviembre del 2000 hubo recaída en la médula ósea por la existencia de linfoblastos en la sangre periférica; entonces, se inició un programa de quimioterapia para intentar

una segunda remisión, la que se obtuvo hasta enero de 2001, para continuar con un esquema basado en la administración cada dos semanas de cuatro diferentes pares de fármacos con lo que se consiguió una buena respuesta al inicio.

El 13 de febrero del 2001 nació la hermana del paciente, durante la operación cesárea se obtuvieron del cordón umbilical 120 mL de sangre, que se enviaron al South Texas Blood and Tissue Center en San Antonio, Texas, donde se sometió a un proceso de criopreservación.

En abril del mismo año, tres meses después de la segunda remisión, el paciente sufrió una segunda recaída en la médula ósea, por lo que se inició un nuevo programa de quimioterapia con el que se logró una tercera remisión completa. Entonces, en junio se decidió hacer el trasplante de precursores hematopoyéticos alogénico, utilizando la sangre criopreservada del cordón umbilical de la hermana y con la que había compatibilidad parcial con el antígeno leucocitario humano (HLA 4 de 6 antígenos).

Se administró un régimen de acondicionamiento no mieloablativo con tres dosis de fludarabina con 25 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{sc}/\text{d}$ y dos dosis de ciclofosfamida con 350 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{sc}/\text{d}$. El 2 de julio del 2001 se le hizo una transfusión de células mononucleares de 2.8×10^7 por kg de peso del paciente; se utilizó ciclosporina A y metotrexato como prevención de la enfermedad injerto contra huésped, registrándose más de 500 neutrófilos totales y más de 30,000 plaquetas el 22 de julio (día +20 postrasplante).

Sin embargo, el 7 de agosto se hallaron linfoblastos en la sangre periférica, por lo que se suspendió la ciclosporina A y se inició la administración de prednisona y un nuevo programa de quimioterapia; a pesar de ello no se logró una nueva remisión aún con los esquemas múltiples de quimioterapia administrados. El paciente se internó en varias ocasiones para el tratamiento de procesos infecciosos vinculados con neutropenia grave y para la transfusión de plaquetas y paquetes globulares. Finalmente falleció por hemorragia pulmonar en marzo del 2002.

Discusión

En la actualidad, la mayor parte de los centros donde se tratan niños con leucemia linfoblástica aguda reportan porcentajes de curación superiores al 70% con el uso de quimioterapia. Los programas de tratamiento son variados pero comparten características comunes, como una escrupulosa tipificación inmunológica y citogenética, una combinación

de agentes quimioterapéuticos usados en forma temprana e intensiva para disminuir la posibilidad de la resistencia tumoral, la prevención de la enfermedad en el sistema nervioso central y el mejoramiento en la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas diversas.^{7,8}

Los pacientes pediátricos que se pueden beneficiar con el trasplante de precursores hematopoyéticos son casi 25% del total de los casos, porcentaje constituido por los enfermos con traslocaciones 9;22 (cromosoma Filadelfia) y 4;11, una respuesta inadecuada a la fase inicial de tratamiento y, por último, los que tienen recaídas en la médula ósea durante la quimioterapia o dentro de los primeros seis meses después de suspenderse electivamente. La razón para que sean susceptibles al tratamiento es la superioridad del trasplante de precursores hematopoyéticos en la mayor parte de las series cuando es comparado con quimioterapia.⁴⁻⁶ Es lamentable que sólo la tercera parte de ese 25% de los niños que se pueden beneficiar de manera potencial con el trasplante de precursores hematopoyéticos cuenten con un donador compatible, por lo que este proceso se realiza en un pequeño número de pacientes.

Recientemente disminuyó el número de pacientes que no pueden ser trasplantados por falta de un donador compatible gracias al trasplante de precursores hematopoyéticos de las células del cordón umbilical. Este tipo de trasplante se hizo por primera vez en 1988, sus ventajas más importantes son que las células tallo del cordón tienen una mayor capacidad proliferativa cuando se comparan con las células tallo de la médula ósea o sangre periférica y, además, la disminución en el riesgo de la enfermedad injerto contra huésped debido a que las células responsables de este fenómeno, los linfocitos T, tienen un grado de maduración menor; también esto permite que las exigencias de compatibilidad en el antígeno leucocitario humano sean menos estrictas. Una desventaja importante del trasplante de precursores hematopoyéticos del cordón umbilical es la lenta velocidad de recuperación hematológica por la cantidad reducida de las células tallo transplantadas, ya que el volumen de sangre que se obtiene del cordón es poco en relación con el peso del receptor del trasplante.⁹⁻¹²

El factor de mayor influencia en la supervivencia libre de enfermedades después de un trasplante de precursores hematopoyéticos alogénico en niños con leucemia linfoblástica aguda es el padecimiento previo; en la que a los dos años es del 49% en los pacientes en primera remisión y sin quimiorresistencia de las células neoplásicas,

contra 8% de los niños con enfermedad avanzada o resistente a quimioterapia.¹³ El paciente no se sometió a un trasplante de precursores hematopoyéticos alogénico en junio de 1998, cuando se obtuvo la primera remisión completa, ya que con los factores pronósticos adversos tenía un alto riesgo para una recaída y, posteriormente, en enero del 2001, cuando presentó su primera recaída, las posibilidades de curación con quimioterapia eran muy bajas, sin embargo, se carecía de un donador de células tallo compatible.

El factor más importante en el tiempo de recuperación de la cifra de neutrófilos es la cantidad de células mononucleares transfundidas. Se recomienda que sea superior a 3.7×10^7 por kg de peso del receptor,¹⁴ en nuestro paciente la cantidad fue poco menor; no obstante, en la biometría hemática se registraron más de 500 neutrófilos en el día +20 después del trasplante de precursores hematopoyéticos.

No hay dudas acerca de que el factor que más influyó en el resultado adverso del trasplante de precursores hematopoyéticos del paciente fue haberlo realizado tardíamente por la falta de un donador de antígeno leucocitario humano compatible. Esperamos que esta situación ocurra cada vez con menos frecuencia ya que el establecimiento del banco de sangre del cordón umbilical permitirá beneficiar a un número mayor de pacientes, como el de este estudio.

REFERENCIAS

1. Chin Ho Pui. Acute lymphoblastic leukemia. Hematology, 6th ed. Williams, 2001;97:1141-61.
2. Pui C-H, Mahmoud HH, Rivera GK, *et al.* Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 1998;92:411-15.
3. Silverman LB, Gelber RD, Kimball Dalton V, *et al.* Improved outcome for children with lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. Blood 2001;97:1211-18.
4. Ariko M, Valsecchi MG, Camitta B, *et al.* Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2000; 342:998-1006.
5. Barrett AJ, Horowitz MM, Pollock BH, *et al.* Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. N Engl J Med 1994; 332:823-4.
6. Dopfer R, Henze C, Bender-Gotze C, *et al.* Allogenic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive primary and relapse therapy according to the BFM and CoALL protocols: Results of the German cooperative study. Blood 1991; 78:2780-4.
7. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, Hancock ML, Crist WM. Treat-

- ment of acute lymphoblastic leukemia, 30 years' of experience at St. Jude Children's Research Hospital. N Engl J Med 1993; 329:1289-95.
8. Hoelzer D. Acute lymphoblastic leukemia-progress in children, less in adults. N Engl J Med 1993;329:1343-44.
 9. Gluckman E. Hematopoietic stem-cell transplants using umbilical cord blood. N Engl J Med 2001;344:1860-61.
 10. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, *et al.* Outcome of cord blood transplantation from related and unrelated donors. N Engl J Med 1997; 337:373-81.
 11. Rocha V, Wagner JE, Sibicinski KA, *et al.* Graft-versus-host disease in children who have received a cord blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. N Engl J Med 2000;342:1846-54.

Ética, filosofía e historia de la medicina

Una breve historia de la poliomielitis

Carlos Eduardo Medina de la Garza*

*Las futuras generaciones la conocerán
sólo por su historia...*

Thomas Jefferson a Edward Jenner, sobre la viruela, 1806

La historia de las enfermedades infecciosas es siempre un fascinante recuento del esfuerzo constante de hombres y mujeres dedicados a describirlas, entender sus formas y misterios para proponer soluciones y llevarlas a la práctica. En este sentido, es posible observar el curso histórico de la enfermedad desde diversos puntos de vista. La mayor parte de las enfermedades infecciosas pueden ser controladas sólo en condiciones específicas de sanidad, prevención y tratamiento; su erradicación es un objetivo que, si bien es lejano, es el ideal de las condiciones antes citadas. Con las vibrantes palabras de Jefferson a Jenner en los albores de la vacunación se hacía patente la esperanza y, hasta cierto punto, la certeza de detener a un asesino de la época, la viruela. El caso de la viruela es el único ejemplo de erradicación, a la fecha y se logró mediante un esfuerzo dirigido y constante en todo el mundo; iniciado, ciertamente, por Jenner, pero impulsado y ejecutado por muchos otros antes y después de él. El legado de la erradicación de la viruela está presente en la campaña en contra de otra grave enfermedad: la poliomielitis, cuya historia es larga y se encuentra hoy día en sus capítulos finales. Este es un breve recuento histórico de una enfermedad en camino a su desaparición.

La poliomielitis. De la antigüedad al siglo XIX

No existe mucha evidencia escrita acerca de la poliomielitis en la antigüedad. La más clásica descripción es una

estela egipcia de la dinastía 18 (entre 1580 y 1350 a C) en la que se observa a un hombre joven, posiblemente un sacerdote, con la pierna izquierda adelgazada y acortada, en una posición de pie equino característica de una parálisis flácida. Quien haya visto la estela y conozca la enfermedad, sin duda atribuirá a la poliomielitis esa deformidad evidente. Se carece de registros fidedignos subsecuentes que confirmen la existencia de la poliomielitis en otras culturas. Como señala FC Robbins, los virus de la poliomielitis han sido, con mucha probabilidad, agentes infecciosos humanos desde que el hombre se reunió en grupos o sociedades lo suficientemente grandes como para permitir la diseminación de persona a persona, por lo que podemos inferir que la enfermedad acompañó al hombre desde los primeros tiempos de la vida comunitaria. La primera descripción de la polio como una entidad clínica definida es la de Michael Underwood: *Debility of the lower extremities*; citada en la segunda edición de su libro *Treatise on the diseases of children*, 1789. En la primera mitad del siglo XIX, en 1835, la Gaceta Médica de Londres publicó el recuento de John Badham acerca de cuatro casos de parálisis súbita en las extremidades de niños sin lesión cerebral espinal aparente, los cuales constituyeron una descripción clínica de importancia. En 1840, Jacob von Heine hizo la descripción de la poliomielitis anterior aguda y la diferenció de otras formas de parálisis; así mismo, describió las lesiones deformantes como secuelas de la enfermedad. Guillaume-Benjamin Duchenne sugirió, con mayor precisión, la existencia de lesiones en las astas anteriores de la médula espinal, lo cual fue demostrado en 1870 por Jean-Martin Charcot y Alex Joffroy. El neurólogo bávaro Wilhelm Heinrich Erb, usó por primera vez el término "poliomielitis anterior aguda" en su descripción clínica de casos en adultos. El término poliomielitis, que es la denominación general y actual de la enfermedad, viene de la localización anatómica de las lesiones en la médula espinal y se deriva de las palabras griegas *polios* (gris) y *myelos* (médula) con el sufijo *itis*, para indicar el estado inflamato-

* Departamento de Inmunología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL, Monterrey, NL.

Correspondencia: Dr. Carlos Eduardo Medina de la Garza. Departamento de Inmunología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL. 64460, Monterrey, NL, México. E-mail: cmedina@ccr.dsi.uanl.mx

rio. Haciendo un paréntesis en esta nomenclatura, es interesante señalar los diversos nombres con que se conoció la enfermedad: parálisis infantil espinal, parálisis dental, parálisis de la dentición, parálisis esencial de los niños, parálisis regresiva, mielitis de las astas anteriores, thephromielitis (del griego *tephros* [gris-cenizo]) e inclusive parálisis de la mañana siguiente, que hace referencia a los niños que iban a la cama aparentemente sanos y después de tener fiebre nocturna eran incapaces de levantarse.



Figura. Disertación doctoral de Oskar Medin (1880).

La enfermedad paralítica no se reconoció como un problema importante de salud hasta fines del siglo XIX, cuando se presentaron las epidemias en el Norte de Europa y Estados Unidos. Las primeras descripciones epidemiológicas de la enfermedad son las del médico sueco Karl Oskar Medin quien, en su disertación doctoral en el Instituto Karolinska en 1880 describe la meningitis cerebro-spina-

lis epidemica infantum (figura 1); así mismo, Medin hizo la primera descripción de una epidemia de poliomiélitis al pormenorizar la sucedida en 1887 en Estocolmo y categorizó diferentes tipos de la enfermedad (espinal, bulbar, atáxica, encefalítica y polineurítica). La causa de la enfermedad permanecía oscura, aunque ya se consideraban diversos factores (según se infiere por lo anteriormente dicho) como la dentición, los traumatismos, los malestares estomacales, los enfriamientos e, inclusive, enfermedades como la fiebre tifoidea y la tos ferina. La naturaleza epidémica de la enfermedad apuntaba hacia una causa común: un agente de naturaleza desconocida pero que podía transmitirse de persona a persona.

La poliomiélitis en el siglo XX: atando cabos

Otto Ivar Wickman, médico de la clínica pediátrica de Estocolmo y alumno de Medin fue quien introdujo la denominación de “enfermedad de Heine-Medin” y profundizó sus estudios en la trasmisibilidad de la poliomiélitis. Wickman estudió la grave epidemia de 1,031 casos en Suecia, en 1905 y aportó datos que confirmaban la naturaleza infecciosa de la enfermedad y que los casos no paralíticos eran más comunes de lo que se suponía y participaban de manera sustancial en la diseminación de la enfermedad. Posteriormente, Karl Landsteiner y Erwin Popper describieron, en 1908, un agente filtrable como causa de la poliomiélitis al examinar la médula espinal de algunos simios inyectados intraperitonealmente con un extracto de la médula espinal de un caso humano mortal. Las lesiones encontradas en los simios eran indistinguibles de las de los humanos. Ellos no pudieron transmitir la enfermedad de mono a mono, pero Simon Flexner y Paul Lewis sí lo lograron y, también, demostraron la presencia de anticuerpos protectores en los simios. Arnold Netter y Constantin Levaditti encontraron anticuerpos en humanos convalecientes ese mismo año. Levaditti y Landsteiner demostraron la capacidad neutralizante del suero de los simios contra los virus activos. Con respecto a la vía de transmisión, se pensaba que la entrada era por la nariz y que el virus era exclusivamente neurotrópico, creencia que estaba muy arraigada, por lo que los trabajos, como los de los suecos Carl Kling, Wilhelm Wernstedt y Alfred Petterson, que mostraban la existencia del virus no sólo en la orofaringe sino también en el intestino delgado, recibieron nula atención. En 1916 se registró una gran epidemia de más de 9,000 ca-

sos en Nueva York. Las diferencias antigénicas entre las cepas de virus de la poliomielitis reportadas por los australianos Frank Mcfarland Burnet (premio Nóbel en 1962) y Jean MacNamara, en 1931, demostraron que no todos los virus eran iguales, como generalmente se asumía. Maurice Brodie, en 1935, realizó fallidos experimentos de vacunación al intentar inactivar el virus con formalina y John Kollmer quiso atenuarlo por medios químicos y sólo consiguió infectar a los receptores de la vacuna, algunos de los cuales murieron. En 1936, Albert Sabin y Peter Olitsky consiguieron cultivar *in vitro* el poliovirus en células nerviosas de embrión humano. El salto cuántico hacia el dominio del virus llegó con los trabajos de John Enders, Thomas Weller y Frederick C. Robbins, quienes lograron cultivar *in vitro* el virus en células humanas embrionarias de piel, músculo, tejido conectivo, intestino y tejido nervioso. Este trabajo, que es el punto de partida en el desarrollo de la vacunación contra la polio, fue reconocido con el premio Nóbel en 1954.

En los aspectos clínicos y sociales de la enfermedad se puede resaltar la introducción del “pulmón de acero”, diseñado en 1928 por Philip Drinker y Charles McKhann, que era un aparato para permitir la respiración por periodos prolongados a los pacientes con parálisis bulbar, afección de las astas anteriores cervicales y afección de los músculos respiratorios. Su uso redujo la mortalidad de manera considerable. En el decenio de 1940 se extendieron por Estados Unidos los controversiales y novedosos métodos de la llamada “hermana” Elizabeth Kenny, una ex enfermera militar australiana quien, después de practicar en su país el tratamiento y rehabilitación de niños paralizados mediante masajes, ejercicios y aplicación de compresas húmedas calientes, llegó a Estados Unidos y se estableció en Minnesota, donde ejerció con aparente éxito. Sus métodos nunca fueron del todo aceptados por la comunidad médica, aunque parece que eran, cuando menos, tan benéficos como el tratamiento de inmovilización recomendado en ese entonces. En el aspecto social, otra vez en Estados Unidos, país atacado con frecuencia por epidemias de poliomielitis, se funda la *National Foundation for Infantile Paralysis* con apoyo del presidente Franklin D. Roosevelt, víctima él mismo de la enfermedad. Esta fundación sería bautizada al año siguiente con el nombre de *Tha march of dimes* y marcó el inicio de un decidido apoyo de la sociedad para financiar la prevención y la lucha contra la enfermedad.

Desarrollo de vacunas efectivas: la herramienta esencial

La gran cantidad de casos clínicos de poliomielitis y epidemias en el siglo XX fueron el resultado de la acumulación de un número suficiente de susceptibles que permitía la trasmisión de la enfermedad. Paradójicamente, el mejoramiento de la higiene y la sanidad protegieron del virus a los niños pequeños; retrasándole a una edad mayor o la adolescencia. En este estado de las cosas, a principios de la década de 1950, el cultivo del virus *in vitro* en gran escala, la definición de Bodian, Morgan y Howe de los tres tipos antigénicos del virus por y el efecto antiviral protector de los anticuerpos en circulación descubierto por William Hammon y col. fueron decisivos para el desarrollo de una vacuna efectiva. Había dos enfoques teóricos distintos para la obtención de una vacuna de inmunidad duradera. Por un lado, una vacuna de virus inactivados con formalina del grupo de Jonas Salk de la Universidad de Pittsburg. Salk cultivó el poliovirus en las células del riñón de monos y preparó una vacuna trivalente inactivada que se elaboró en los laboratorios Connaught, de Toronto. Con esta vacuna inactivada para aplicación intramuscular se hizo una prueba de campo, dirigida por Thomas Francis de la Universidad de Michigan en 1954, para comprobar su eficacia. La prueba incluyó niños de Estados Unidos, Canadá y Finlandia y fue un éxito, por lo que la vacuna se introdujo en Estados Unidos en 1955. En 1952 se registraron 58,000 casos de poliomielitis en aquel país. Después de su amplio uso, a partir de 1957, los casos de polio descendieron de manera muy importante a 3,000 en 1960. Por otro lado, el desarrollo de una vacuna de virus atenuados tuvo un antecedente importante en el trabajo de Hilary Koprowski y colaboradores, quienes usaron una cepa atenuada en voluntarios humanos en 1952. En 1955, Albert Sabin describió los resultados experimentales de su vacuna oral con virus atenuados y, para 1957, la OMS recomendó pruebas de campo a mayor escala. Para 1960, cerca de 100 millones de individuos en la Unión Soviética y Europa del Este habían recibido los tres tipos de vacuna Sabin y el éxito obtenido facilitó la autorización de la vacuna en Estados Unidos. Así mismo, el exitoso estudio efectuado por Sabin y col. en Toluca, México, con la vacuna trivalente, hizo pensar en la posibilidad de la erradicación de la enfermedad. A mediados de la década de 1960, las ventajas de la vacuna oral Sabin sobre la Salk eran claras en cuanto a la forma de administración, el efecto inmunogénico y la capa-

cidad protectora duradera. La época de la vacunación efectiva a gran escala había comenzado.

Vacunación masiva: la acción justa y necesaria

Durante los años subsiguientes, las campañas nacionales de inmunización contra la polio tuvieron éxito en países desarrollados y en muchos en desarrollo. Sin duda que la vacunación en esos años redujo de manera considerable la prevalencia de la enfermedad. En el caso de la poliomieltis, el efecto de inmunidad de masas o *herd immunity* se alcanzaba con una vacunación de un mínimo del 80% de los susceptibles. En 1984, en el Simposium Internacional sobre el Control de la Poliomieltis, se concluyó que si bien la erradicación de la enfermedad era técnicamente factible, el control de la enfermedad paralítica y su erradicación eran un objetivo realista sólo en ciertos países y regiones. Sin embargo, en 1985, la Organización Panamericana de la Salud inició una campaña de erradicación de la enfermedad en el hemisferio occidental. Para ello contó con el apoyo, sin precedente en la historia, de la organización privada Rotary International, cuyo presidente, Carlos Canseco González (profesor distinguido de la Facultad de Medicina de la UANL) puso en marcha una campaña para la erradicación de la enfermedad en la que se recolectaron fondos y se gestionó la participación directa de líderes sociales, políticos y gobernantes, con el fin de lograr un apoyo social y político sólido y sostenido, necesario para realizar una tarea de tal alcance. El éxito obtenido por esta organización fue un antecedente para la promulgación de la resolución WHA 41.28 de la Asamblea Mundial de Salud de la OMS, titulada *La erradicación global de la poliomieltis para el año 2000*. En 1988, año en que fue emitida esta resolución, la incidencia anual de la poliomieltis era de 350,000 enfermos y en 1999 sólo se registraron alrededor de 7,000. El último caso de poliomieltis en América Latina se registró en Junín, Perú, en 1991 y, en 1994, la OPS anunció la erradicación de la enfermedad en el Continente. La campaña de erradicación convocada por la OMS continuó con el apoyo del programa Polio-Plus, del Rotary International. Para el año 2000, plazo inicial de la resolución, la poliomieltis se había erradicado de tres de las seis regiones de la OMS y era endémica en 20 países. En 1999 se determinó cumplir el objetivo de erradicación global para el año 2005. El caso de la poliomieltis muestra la validez de los criterios para lograr la erradicación de una enfermedad infecciosa plasmados

en las conferencias de Dahlem en 1997 y 1998, a saber: 1) factibilidad biológica y técnica, 2) análisis de costos y beneficios y 3) consideración (apoyo) social y política. En el año 2001 se registraron 537 casos de polio en todo el mundo era endémica en 10 países: Angola, Nigeria, Níger, Etiopía, Afganistán, Pakistán, Egipto, Sudán, Somalia y la India.

Epílogo: la erradicación en el horizonte

La poliomieltis puede considerarse como un ejemplo de enfermedad reemergente al final del siglo XIX, periodo en el que la causa de las epidemias fue la cantidad de individuos susceptibles en las áreas urbanas y, también, como un padecimiento cruel, cuyo impacto en la salud física y psicológica es, tal vez, difícil de aquilatar por quienes ahora vivimos en lugares de baja prevalencia o en los que la enfermedad está actualmente erradicada. Quedan todavía zonas que reportan poliomieltis y, por ende, la lucha no ha terminado. Cuando se declare al mundo libre de poliomieltis, deberán seguir los esfuerzos en las áreas de la epidemiología y la inmunología, la economía y la política para impedir que regrese. En 1983, Jonas Salk escribió, con respecto a la vacunación contra la poliomieltis:

Las perspectivas para el futuro son tan prometedoras como lo sea nuestra habilidad para aprender a usar de manera más efectiva y eficiente nuestro conocimiento y las habilidades que ahora poseemos ... por ahora nos queda probar, refutar o descartar la predicción de que la poliomieltis puede ser erradicada y los virus extinguidos de la población humana.

Los logros obtenidos en un siglo de lucha por todos los participantes de esta epopeya, desde los anónimos colaboradores hasta los prominentes investigadores, ya están registrados en los anales de la historia médica. Un objetivo humano de la más alta dimensión está próximo a cumplirse: la desaparición de la poliomieltis de la faz de la tierra.

Agradecimiento: A la Dra. Verónica Cenicerros Salgado por su ayuda en la obtención del material bibliográfico

BIBLIOGRAFÍA

1. Aylaward B, Hennessey KA, Zagaria N, *et al*. When is a disease eradicable? 100 years of lessons learned. *Am J Public Health* 2000;90:1515-20.

2. Drinker P, McKhann CF. Landmark article, May 18, 1929: The use of a new apparatus for the prolonged administration of artificial respiration. *JAMA* 1986;255:1473-5.
3. Eggers HJ. Milestones in early poliomyelitis research (1840 to 1949). *Journal of Virology* 1999;73:4533-5.
4. Foege WH. A world without polio. *JAMA* 1993;270:1859-60.
5. Garrison FH. *History of Medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1929.
6. Gould T. *A summer plague: Polio and its survivors*. Connecticut: Yale University Press, 1995.
7. Henderson RH. The World Health Organization's Plan of Action for Global Eradication of Poliomyelitis by Year 2000. *Ann NY Acad Sci* 1989;569:69-85.
8. Medin O. *Meningitis cerebro-spinalis epidemica infantum*. Tesis. Stockholm, 1880.
9. Melnick JL. Current status of poliovirus infections. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:293-300.
10. Norman JM. *Morton's Medical Bibliography*. Hants: Scolar Press, 1991.
11. Plotkin SA, Murchison A, Vidor E. Inactivated polio vaccines. In: Plotkin, Orenstein, eds. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999:345-63.
12. Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: *Vaccines*. Plotkin, Orenstein, eds. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 1-12.
13. Robbins FC. The history of polio vaccine development. In: Plotkin, Orenstein, eds. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999:13-27.
14. Sabin AB, Ramos-Álvarez M, Álvarez-Amezquita J, *et al*. Landmark article, Aug 6, 1960. Live, orally given poliovirus vaccine. *JAMA* 1984;251:2988-93.
15. Salk J. The virus of poliomyelitis. From discovery to extinction. *JAMA* 1983;250:808-10.
16. Sass E. Poliomyelitis: A brief history. <http://www.cloudnet.com/~edrbsass/poliohistory.htm>
17. Sutter RW, Cochi SL, Melnick JL. Live attenuated polio vaccines. In: Plotkin, Orenstein, eds. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999:364-408.

Artículo especial

El hospital universitario, su naturaleza y sus fines

Francisco Javier Martínez M.*

Resumen

En este artículo se define la naturaleza y los fines fundamentales de los hospitales en general y se analizan las diferencias entre los orientados a la enseñanza y los no universitarios, haciendo hincapié en que el objetivo esencial de estos últimos debe ser el servicio a la comunidad y se concluye que entre estos sanatorios existen muchas semejanzas. Además, se reseña la experiencia del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, de la Facultad de Medicina de la UANL, para obtener la certificación del programa de calidad ISO-9001, 2000.

Palabras clave: hospital universitario, comunidad.

De acuerdo con la definición oficial del Consejo de Educación Médica de la Asociación Médica Americana (AMA) el hospital:

es una institución organizada, manejada y compuesta de personal adecuado para proporcionar científica, económica, eficientemente y sin trabas, todos o cualquier parte de los procedimientos encaminados a la prevención, al diagnóstico y al tratamiento físico, mental y del aspecto médico de los males sociales, con la necesaria eficacia para el adiestramiento de nuevos trabajadores en los diferentes y múltiples campos profesionales especiales, técnicos y económicos, esenciales para el desarrollo de sus propias funciones, con adecuados contactos con médicos, con otros hospitales, con escuelas de medicina y con todas las instituciones acreditadas que trabajan en programas para el mejoramiento de la salud.

El hospital de enseñanza no es simplemente una fuente de pacientes encamados y ambulatorios que sirven como material de enseñanza durante las visitas, las sesiones clíni-

* Subdirección de Investigación y de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Correspondencia: Dr. Francisco Javier Martínez. Departamento de Farmacología y Toxicología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León. Madero y Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, 64460, Monterrey, Nuevo León, México.

Abstract

This paper defines the nature and fundamental goals of hospitals in general and analyzes the differences between teaching and community ones, emphasizing that the essential objective of a teaching one is the community service. The authors conclude that there are many similarities between these hospitals. Besides, they expose that Dr. José Eleuterio González Teaching Hospital of the UANL, Medical School, has entered a new era to improve its programs of patient care and is now willing to obtain ISO 9001, 2000 quality assurance certification.

Key words: university hospital, community, corporative mission.

cas y las lecciones objetivas, tampoco es un departamento o unidad más de la escuela de medicina. Este hospital es el laboratorio más importante al que la escuela de medicina tiene acceso para el adiestramiento del médico durante su experiencia como pregraduado, graduado o posgraduado, es el sitio en el que se enseña, se demuestra y se realiza la atención más calificada y la filosofía del cuidado integral del paciente. La escuela de medicina espera que sus graduados absorban y utilicen estos conceptos en la práctica profesional por medio del servicio que prestan a la comunidad.

Todos los hospitales, sea cual sea la naturaleza de su organización, su forma de gobierno y su personal, tienen tres fines fundamentales:

1. Atención médica o cuidado del paciente.
2. Educación médica y en servicios de salud.
3. Investigación clínica y epidemiología médica.

Por lo general, se afirma que las metas comunes de las escuelas de medicina y sus hospitales de enseñanza son la educación, la investigación biomédica y el cuidado del paciente. A menudo estos objetivos son la piedra angular sobre la cual descansan las instituciones. No existe duda de que las metas de la investigación y del cuidado del paciente forman una base común sobre la cual pueden unirse en íntima asociación los hospitales y las escuelas de medicina. El problema de encontrar el balance satisfactorio entre estos factores es el que crea la frustración y el desasosiego en ocasiones. Existen múltiples ejemplos en el mundo de uni-

versidades y de unidades gubernamentales que cuentan con sus propios hospitales de enseñanza, esto se explica, tal vez, por el hecho de que muchas escuelas de medicina no han sido capaces de desarrollar una afiliación adecuada con los hospitales existentes en la comunidad.

El significado que tiene cada una de las metas que se han enunciado para las diferentes instituciones puede variar desde una generalidad vaga, y aún vacía, hasta un programa de operaciones bien definido y estructurado. Es especialmente difícil llegar a un equilibrio eficaz entre los tres tipos de actividades que se deben realizar en un hospital universitario.

Cada una de estas metas puede ser, a la vez, un fin y un medio. Hasta donde concierne al paciente y al hospital, la atención médica es un fin en sí misma; sin embargo, la escuela puede considerar el cuidado del paciente como un medio porque sirve para hacer posible la educación médica. La investigación se torna en un medio hacia el mejoramiento de la atmósfera de aprendizaje deseada por la escuela de medicina, además de que es un fin en sí misma.

La administración de un hospital universitario y la de otro cualquiera, difiere solamente en un punto importante: el fin que tienen. Cabe mencionar algunas aclaraciones acerca de las funciones del hospital universitario teniendo en cuenta la escuela de medicina y la universidad que lo rige y las necesidades de los pacientes de la comunidad a la cual sirve. La convicción de que un hospital universitario debe dedicarse principalmente al servicio público nació de la observación general y de un estudio especializado de las relaciones entre las escuelas de medicina y los hospitales universitarios, realizado hace varios años en la escuela de graduados en salud pública de la Universidad de Pittsburgh, en el estado de Pennsylvania, en Estados Unidos. Este estudio se realizó con el apoyo de la Asociación Americana de Escuelas de Medicina y de los Institutos Nacionales de Higiene de Estados Unidos de Norteamérica.

El servicio a la comunidad o público se concibe con un contenido diferente al de la atención médica. Esta última se relaciona con el individuo en un sentido estrecho. Por servicio a la comunidad se entiende, o se desea significar, que el hospital de enseñanza tiene por finalidad asumir el papel que le corresponde en toda la lista de servicios médicos necesarios en la comunidad, junto con el personal docente de la escuela de medicina a la que está afiliado y el cual tiene, a su vez, funciones específicas en el cuidado de los enfermos y para la enseñanza. Esto puede significar que

propiciará la contratación de personal altamente capacitado y que ofrecerá servicios de asistencia médica eficientes y bien organizados (de urgencias, ambulatorios, etc.), así como otros servicios sólidos y expeditos (para pacientes psiquiátricos, de asistencia a enfermos con padecimientos crónicos; afiliación a un asilo y muchas otras posibilidades).

Como una parte del servicio público compartido por ambos, la escuela de medicina y el hospital deben estar preparados para ir a la cabeza en el establecimiento de buenas prácticas clínicas y asistencia a la salud pública y en la integración de servicios nuevos y necesarios para la comunidad, tales como los programas de rehabilitación, de asistencia familiar, etc. Debe esperarse que tanto la facultad de medicina como su departamento clínico (el hospital), participen en proyectos de investigación de la comunidad y en demostraciones de métodos nuevos y más eficientes para la solución de los principales problemas que atañen a su área de influencia geográfica; cabe mencionar que la solución de la mayoría de éstos requiere de organización, difusión y participación de la comunidad local y la escuela de medicina y su hospital, constituyen un punto focal, natural y deseable para tal organización. El servicio público aquí descrito pudiera, en parte, ser una utopía y, quizá, nunca será la meta primaria de una facultad de medicina. Sin embargo, la facultad puede y debe trabajar en conjunto con su hospital, con otros centros afiliados y con la comunidad.

Es útil reconocer que los hospitales y las escuelas de medicina no siempre comparten intereses en sus objetivos. Por lo general, el interés primario de las escuelas de medicina se centra en la educación y en la investigación, y el de los hospitales, en la atención médica y el servicio que se presta a la comunidad. Estos dos elementos se hacen realidad en un hospital universitario.

En cualquier caso, debe considerarse que existen más semejanzas que diferencias entre los hospitales, sean o no universitarios, y que la característica principal de todos ellos es el servicio público en forma directa mediante la atención médica. El hospital que no tiene esta característica ha dejado de lado su función. La primera responsabilidad de un hospital universitario es no perder de vista tal característica, además de sus funciones compartidas de servir de centro de enseñanza y de investigación médica. Muchos hospitales que no son universitarios también practican estas funciones, aunque en menor escala, para mantener un alto nivel de tecnología en la práctica médica.

En el campo de las experiencias humanas, el equilibrio dinámico que requiere la responsabilidad en común de las dos instituciones (facultad y hospital), constituye el fundamento de la genuina colaboración en la que nunca podrá llegarse a una solución única para todos y cada uno de los problemas. Sólo mediante el reconocimiento de ambas instituciones, de la interdependencia de sus objetivos y actividades como base de sus relaciones, podrá obtenerse el éxito de la administración de ambas instituciones, que fueron creadas con un propósito fundamental: el mejoramiento de la salud de la comunidad.

El Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, de la Facultad de Medicina de la UANL, cumple 50 años en su calidad de departamento clínico de enseñanza e investigación de esta dependencia universitaria en el presente año 2002. Esta institución ha entrado, con el inicio del siglo, a una etapa de reestructuración fundamental en su capacidad

de atención a la comunidad y, para conservar el reconocimiento y certificación otorgados por el Consejo de Salubridad General de la SSA hace poco más de dos años, principia su incorporación al programa de calidad ISO-9001-2000. Es preciso mencionar que las características señaladas forman parte esencial de la misión del hospital universitario y que sus logros se han integrado al programa universitario, lo cual se reflejará en la atención a la salud de la comunidad del área metropolitana del estado de Nuevo León y de la región noreste del país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clark DA y Sheps CG. Administración de hospitales universitarios. OPS. Boletín núm. 58.
2. Clark DA, *et al.* Medical schools and hospitals. Interdependence for service. J Med Educ 1985;60:22-38.
3. Boletín ISO 9001; 2000. I: Núm. 1, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, mayo, 2002.

Por los estantes

El Centro Médico del Potosí en su XXV aniversario. Memorias

Editor responsable: Enrique Torre López

Hace un par de meses revisé un libro que llamó mi atención poderosamente: *Memorias de las jornadas conmemorativas al XXV aniversario del Centro Médico del Potosí*. Ustedes se cuestionarán el porqué de mi impresión.

En julio del 2001 el Centro Médico del Potosí celebró el XXV aniversario. Esta institución nació por la convergencia de dos sectores importantes de la sociedad potosina; por un lado, un nutrido grupo de médicos entusiastas que manifestaron la necesidad de contar con un hospital para atender con calidad y eficiencia a la población y, por el otro, un grupo de inversionistas que creyeron en el proyecto económico y su efecto social.

En esa ocasión, el cuerpo médico-administrativo organizó las jornadas conmemorativas. La responsabilidad la asumió el doctor Enrique Torre López quien, junto con el comité organizador, incluyó actividades científicas, culturales y sociales; las que se registraron en una publicación conmemorativa.

Si el propósito del libro era conservar gráficamente los festejos de ese acontecimiento tan importante, quienes colaboraron en él pueden estar seguros de que cumplieron no sólo con ese propósito, sino que además han dejado un legado muy valioso para las generaciones actuales y futuras de médicos de esa ciudad y de toda la República.

La decisión de publicar todas las actividades académicas científicas íntegras, como las conferencias magistrales, los trabajos libres y en cartel, hacen de este libro un texto de apoyo muy importante, ya que es el primer proyecto que se desarrolla en un estado de la República. A la calidad de la información contenida se une el cuidado en el uso del idioma, el gran número de ilustraciones que sirven de apoyo a cada sección y muchos detalles en la edición de las Memorias que resaltan su valor.

Que el esfuerzo del Centro Médico del Potosí sirva de ejemplo para que otras instituciones médicas de la República editen las actividades académicas que realicen, no sólo en sus celebraciones, sino todas las que organicen en forma cotidiana en sus ciudades para beneficio del mundo médico nacional.

Reciba todo el equipo de trabajo del Centro Médico del Potosí una sincera felicitación por el éxito que tuvieron las Jornadas Conmemorativas del XXV aniversario de esa Institución.

Dra. Consuelo Treviño Garza

*Subdirectora de Educación Continua,
Facultad de Medicina y Hospital Universitario
Dr. José E. González, UANL*

Por los estantes

El arte de morir

Gómez Leal Álvaro, El arte de morir y los cuentos de Álvaro Gómez Leal. Edición, introducción y notas de Ruy Pérez Tamayo. El Colegio Nacional, 1989, 138 pp. ISBN: 968-6664-33-3, \$30.00

El maestro Álvaro Gómez Leal escribió un deslumbrante libro que tiene un doble título: “El arte de morir y los cuentos de Álvaro Gómez Leal”. Esta pequeña obra, por su dilatado contenido bien podría portar otros títulos. Propongo algunos: “El arte de vivir”, “El arte de hacer medicina”, “El humanismo en el médico”, “Las entrañas del ejercicio de la medicina”, “La atmósfera del área médica”, “El alma de los médicos” y tantos otros calificativos que irán surgiendo como lectores tengan acceso a esta obra.

Mi favorito para esta serie de catorce cuentos que reúnen las características de ser cortos, incluir la muerte de alguien y ser protagonizados por un médico, sería “El arte de vivir” y como subtítulo “la disyuntiva de pensar”.

El humanismo que destilan las páginas de “El arte de morir” llama poderosamente la atención por muchos motivos pero, desde mi punto de vista, por uno en particular: se trata de un médico que se detiene a pensar el humanismo, que se interna en las entrañas de los personajes de sus cuentos y emerge con un ramillete de sentimientos que logra plasmar magistralmente. Eso es toda una proeza, porque para hablar de un sentimiento se tiene primero que reconocer, luego mirar, después sentir y, finalmente, pensar.

Alguien que tiene la capacidad de pensar no sólo los sentimientos, aunque en este caso nos estamos refiriendo a ellos, es un humanista, un ser pensante en la acepción más sublime y completa del término. Un pensador observa el entorno, el hombre, formula premisas y obtiene conclusiones del pensamiento de la premisa; es decir, le piden cuentas a esa premisa, y si la misma resiste el análisis, la convierten en hipótesis o en una verdad. El humanista tiene un pensamiento circular.

Los médicos debiéramos ser humanistas por antonomasia y creo que lo somos, pero nuestro humanismo se diluye frente a las demandas de la inmediatez, esa inmediatez que se llama técnica y que exige un pensamiento lineal, que permite asimilar una cantidad impresionante de térmi-

nos, localizaciones, técnicas diagnósticas, procedimientos quirúrgicos, tratamientos, fármacos, conocimientos nuevos y, todo eso, lo requerimos para avanzar en el conocimiento médico.

Este proceso de aprendizaje sólo puede tener efecto en el marco de un proceso cognitivo lineal y en el que lo que se necesita no es tanto pensar sino asimilar. Por ejemplo, en inmunología necesitamos aprender cómo funcionan los linfocitos T, y en farmacología qué hacen los simpaticomiméticos: lo preponderante en estos y otros campos de la medicina es aprender y no tanto pensar.

Ruy Pérez Tamayo, entrañable amigo del doctor Álvaro y quien lo acompaña con sus comentarios en este libro, exalta el humanismo del maestro, dice [cito] que ellos platicaban al respecto y que los dos coincidían en la necesidad que tenemos los médicos del pensamiento lineal, pero que nosotros debíamos dominar a éste y no que nos dominara a nosotros. Así mismo conversaban sobre lo exitoso que resultaba poseer un pensamiento lineal y lo gozoso que era tener un pensamiento circular.

En toda la obra el maestro despliega una sublime conjunción de pensamiento lineal y pensamiento circular; el doctor Gómez Leal es lineal cuando escribe puntualmente la nosología médica de las dolencias de sus personajes y es profundamente circular cuando toca los sentimientos y les da voz a través de la tinta y del papel.

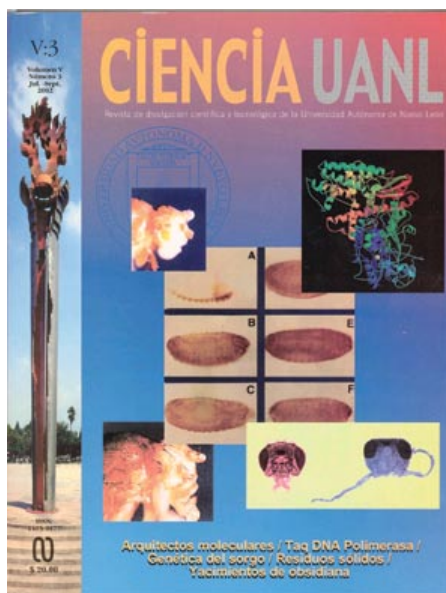
Termino recomendándoles “El arte de morir”, del maestro Álvaro Gómez Leal y confesando a ustedes mi adhesión a su tesis humanista, porque el humanismo es pensamiento y se puede acceder al pensamiento a través de la conversación, de la disertación, de la lectura, de la exposición a otras expresiones o líneas del quehacer humano distinto al de nosotros los médicos.

Dr. Erasmo Saucedo Uribe
Unidad de Psiquiatría,
Hospital Universitario, UANL

Por los estantes

Ciencia UANL. Revista de divulgación científica y tecnológica de la Universidad Autónoma de Nuevo León

Dirección de publicaciones de la UANL. Revista trimestral. ISSN: 1405-9177. Ejemplar: \$20.00.



La Revista Ciencia UANL celebró su quinto aniversario el 5 de agosto del 2002 presentando su versión electrónica.

A partir del primer número publicado en enero de 1998, ha aparecido de manera ininterrumpida en forma trimestral.

Su propósito es difundir la producción científica y tecnológica de nuestra *alma mater* en los ámbitos académicos, científico, tecnológico y empresarial. Está dirigida a académicos, científicos, técnicos y profesionistas en general, interesados en fortalecer su perfil cultural y acrecentar sus conocimientos.

El contenido se enfoca en los avances de la investigación en las siguientes áreas: ciencias exactas, ciencias de la tierra, ciencias biológicas, biomédicas y químicas, ciencias naturales e ingeniería, además se enriquece con entrevistas a personas célebres de la Universidad, notas académicas diversas, reseñas de publicaciones de interés, editoriales y reportajes relacionados con actividades o instituciones pertenecientes al área científica.

La revista se fundó durante la rectoría del Dr. Reyes S. Tamez Guerra, siendo su Director fundador y actual el Dr. Mario César Salinas Carmona, quien ha compartido la labor editorial en estos primeros cinco años con el ing. Fernando Elizondo Garza, primer Editor; el lic. Margarito Cuéllar Zarate, Coordinador Editorial y el Dr. Juan Manuel Alcocer González, actual editor. El Consejo Editorial lo forman distintos investigadores, algunos de ellos trabajan en otras instituciones.

A partir del número 2 del volumen 5 correspondiente al mes de agosto del 2002, la revista está en versión electrónica a texto completo y se puede consultar en www.uanl.mx/publicaciones/cienciauau.

Durante la presentación de la versión electrónica, la Dra. Elizabeth Cárdenas Cerda, Secretaria Académica de la Universidad, consultó el primer artículo titulado "Armas Biológicas", escrito por el Rector de la UANL, Dr. Luis Galán Wong.

Ciencia UANL constituye una fuente valiosa de conocimientos, actualización y cultura de la que siempre podremos abreviar los universitarios la riqueza y diversidad de su contenido editorial.

Dionicio A. Galarza Delgado

Voces de médicos y pacientes

The seven+ secrets of a successful medical practice

Neil Baum*

Health care is changing at a rapid pace and not only do we need to make changes in how we diagnose and treat diseases, but also in how we manage our practices. However, there is a uniformity of habits and skills that are necessary for success. In this editorial I will discuss the seven + secrets of a successful practice. These are not only ideas that I have used in my practice, but also ideas that have been borrowed from our colleagues, and also from other businesses and industries that are applicable to the healthcare profession. I believe these seven + secrets are universal principles that apply to nearly every successful medical practice regardless of the size of the practice, the geographic location, or the number of years the doctor(s) have been in practice.

Number one. Keeping existing patients

Unfortunately, too many practices focus on increasing the volume of the patients that they see and how to attract new patients to the practice. The first habit is to make sure that you keep your existing patients before worrying about attracting new ones. This can be accomplished by making sure that every patient has a positive experience with you and your practice.

The number one complaint most patients have with their healthcare experience is the excessive waiting for the physician. In today's fast-paced, consumer-oriented society, patients expect to be seen and treated promptly. Waiting for the doctor for 30-60 minutes or more may have been tolerated several years ago, but it is no longer acceptable to most patients. Patients understand and appreciate good customer service, and a big part of good service is no waiting. Few of us can change healthcare policy at the national level, but all of us can make an effort to see our patients in a timely

fashion and solve the number one complaint patients have regarding their healthcare experience.

Number two. Attracting new patients

By writing articles for local newspapers and magazines, you can effectively promote your practice and your areas of interest and expertise. Topics of interest to lay readers include wellness, nutrition, cancer prevention, early cancer detection, and human sexuality. Published bylined articles in the lay press increase your visibility, your credibility, and ultimately, your profitability. Potential patients are more likely to believe what you say if you have written it down first.

Number three. Staff motivation

The success of any medical practice begins and ends with the staff. A well motivated, excited, and enthusiastic staff is the key to a successful practice. You can be the best-trained physician in your community with the greatest diagnostic skills, but all of these skills will go unused if you have a rude staff that takes the attitude that they are doing patients a favor by giving them an appointment.

Every successful practice has a manual that contains its rules and regulations. This manual should also serve as a guide for any new or temporary employee who comes to work in the office.¹ I have summarized our policy manual shown in table 1. This abbreviated policy is short and easy to remember, and keeps the focus clearly on the patient.

Table 1. Dr. Baum's Abbreviated Policy Manual

Rule #1: The patient is always right.

Rule #2: If you think the patient is wrong, reread rule #1!
ALL OTHER POLICIES ARE NULL AND VOID.

Number four. Improve the efficiency of the practice

In this era of managed care and decreasing reimbursements, we are going to be motivated to see more patients without

* Physician in New Orleans, Louisiana, and author of "Marketing your clinical practice-ethically, effectively, and economically" (Aspen Publishers).

working longer hours. In the past, we had the luxury of seeing low volumes of patients with very large profit margins. Today it will be the reverse situation: We can expect large volumes of patients with razor thin profit margins. Thus, we have the motivation to become more efficient.

In the past, we were able to spend 15-20 minutes with a medical manufacturing or pharmaceutical representative. Today, the time for these meetings is much shorter. One method of improving the efficiency of these meetings is to request an agenda letter from the representative asking them to state the purpose of their visit, what they plan to discuss, and how long they anticipate the meeting will take. Now you can make a decision to have the meeting, to select what you want to discuss and to tell the representative how much time you can allow to their visit. As a trade off for their agenda letter, I make every effort to see the representative in a timely fashion.

Number five. Good communication with colleagues

There is not a day that goes by that a patient arrives in a doctor's office and the patient does not have a clue why he\she is sent there. Often physicians will write the reason for the referral on the prescription pad and give it to the patient only to have the patient lose it or forget to give it to the specialist. To avoid the wasted time that takes place to contact a busy physician and interrupt his\her schedule to identify the reason for the referral, consider using a fax form that outlines the purpose for the referral and the information that you want from the referring doctor. All you have to do is to check the appropriate box indicating when the patient needs to be seen, what is the reason for your request, and how you wanted to be contacted after the visit. You can also be of assistance to your specialist by including the contact information such as telephone number and the name of the insurance plan or managed care plan that the patient belongs to. You will find that this form takes seconds for you to fill out and will enhance your relationship with your specialists.

Number six. Quality assurance

I have often asked doctors if they believe they have a quality practice and everyone answers in the affirmative. Yet, few can provide objective evidence of that quality. Quality practices measure patient satisfaction on a regular basis. The easiest method is to conduct a patient survey, and then,

take action on the findings of the survey. Share your findings with managed care plans, your hospital, and insurance companies... especially if the results are favorable.

Number seven. Profitable

It really is no secret that a successful practice not only provides outstanding service and quality healthcare for all of its patients, but is also running like good business and is profitable. This means attention to the account receivables (should be less than 2.5-3.0 times average monthly collections), controlling overhead expenses, and making every effort to collect the \$5-\$10 co-payments at the time of each patient visit.

Profitable practices also pay more than lip service to accurate coding. The doctor(s), as well as the billing clerk, must attend a coding seminar at least on an annual basis to ensure that all of the monies that are owed to the practice are properly coded. Failure to do so will result in your leaving thousands and sometimes hundreds of thousands of dollars on the table that rightfully and honestly belong to you.

Number seven+. Have fun

There will be few physicians that need to be convinced that medicine is high-stress occupation. We are dealing with life and death situations every day. In addition, many of us are running a small business with little experience or expertise in financial matters. With new regulations and changes always on the horizon, most of us are living outside of our comfort zone.

Is it any wonder that many physicians are suffering from burnout and are anxious and upset? The danger is that we can pass this anxiety to our staff and ultimately to our patients. There is no better way to relieve the tension and pressure of our work than to inject a small dose of humor.

If you want your practice to provide stellar patient services, you must provide that same kind of attention and appreciation to your employees. You cannot expect your employees to provide "service with a smile" if you do not give them something to smile about! If you create and foster a practice where employees are rewarded, recognized, and given an opportunity to celebrate their successes, and attitude of pride in the organization is passed directly along to the patient. A practice that plays together stays together.

Conclusion

Do not think that in order to have a successful practice you must write articles and be a media darling. I assume that, like most physicians, you are practicing good medicine. I am sure that you are delivering the best possible diagnosis and treatment for your patients. But, you must also consider

how your patients are being treated by your staff; how long your patients are waiting in your reception area or exam room before they are seen by the physician, and what value-added services you are providing your patients. Successful practices pay attention to these *little* details because they make a *big* difference.