

## Ciencias Clínicas

- *Infecciones respiratorias virales: influenza Aspectos históricos y epidemiológicos*
- *PCR tecnología al servicio de la investigación y la clínica*
- *Correlación ultrasonográfica y anatomopatológica en pacientes sometidos a apendicectomía por diagnóstico clínico de apendicitis aguda: estudio retrospectivo en adultos*
- *Evaluación ultrasonográfica de la longitud del cérvix posterior al tratamiento de displasia cervical*
- *Quiste de epiplón gigante: reporte de un caso*
- *Ablación con radiofrecuencia de la fibrilación auricular*

## Humanidades Médicas

- *Sobre la posibilidad del origen psíquico del sufrimiento mental*

## MENSAJE EDITORIAL

Todos los que colaboramos en la realización de Avances estamos comprometidos con la investigación médica que, sin duda, es la fuente de nuevos conocimientos que contribuyen al desarrollo de la medicina. Por ello, deseamos que Avances continúe siendo un crisol de discernimientos y juicios médicos de interés para todos nuestros lectores.

En esta ocasión, aprovechamos este espacio para felicitar al Hospital San José Tec de Monterrey por su 40 aniversario que se celebrará a partir del mes de julio. A lo largo de estos años, ha construido junto a su Cuerpo Médico, la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey y la Fundación Santos y De la Garza Evia una trayectoria médica de éxito; se ha distinguido por su excelencia médica, por contar con la tecnología de última generación y, especialmente, por la cultura de calidad y seguridad para el paciente, lo cual fue acreditado en diciembre de 2008 por la Joint Commission International.

Para este número de Avances, hemos preparado una gran variedad de artículos que seguramente serán de particular interés para nuestros lectores.

En la sección de Ciencias Clínicas se presenta una completa investigación sobre una de las principales infecciones respiratorias virales: la influenza. El autor presenta una exhaustiva recopilación de información sobre los orígenes, comportamiento y alcances de esta enfermedad.

Los importantes avances logrados en diversas aplicaciones y especialidades médicas a través de la biología molecular y, particularmente, con la técnica de Reacción de Cadenas con Polimerasa (PCR) se presentan en un interesante artículo que nos muestra que han sido un parteaguas en la práctica médica y científica.

Por otra parte, en esta edición se presentan cuatro artículos que reportan diferentes estudios realizados en distintas áreas médicas.

El primer estudio reportado tiene como propósito identificar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del ultrasonido abdominal, y la comparación del examen físico y de laboratorio para el diagnóstico de apendicitis aguda.

El segundo es un estudio que valora la diferencia de porcentaje de acortamiento entre dos modalidades de tratamiento para displasia cervical: el asa diatérmica y la crioterapia.

El tercero presenta el caso de un paciente con quiste de epiplón gigante. Los quistes de mesenterio y epiplón son causa de tumores intrabdominales poco frecuentes, por lo regular representan patologías benignas.

Y el cuarto, muestra como la ablación con radiofrecuencia de las venas pulmonares representa una alternativa de tratamiento curativo y/o paliativo de la arritmia. Aquí se reporta la experiencia de la ablación de la fibrilación auricular en un paciente.

Por último, en la sección de Humanidades Médicas se presenta el artículo titulado "Sobre la posibilidad del origen psíquico del sufrimiento mental", una interesante y profunda investigación sobre este padecimiento, sus orígenes y desarrollo.

Agradecemos a los colaboradores de esta edición por su valiosa contribución, ya que sin ellos no sería posible este loable esfuerzo de divulgación médico-científica.

Queremos que Avances continúe creciendo, por eso invitamos a toda la comunidad médica a participar activamente a través de sus artículos, que seguramente serán de gran interés para todos los que llevan a cabo el ejercicio médico en nuestro país.

Muchas gracias

**Comité Editorial Revista Avances.**

# COMITÉ EDITORIAL

**Hospital San José  
Tec de Monterrey**

**Director General**  
Ing. Ernesto Dieck Assad

**Director Médico**  
Dr. Javier Valero Gómez

**Escuela de Medicina  
del Tecnológico  
de Monterrey**

**Director**  
Dr. Martín Hernández Torre

**Director de Pregrado**  
Dr. Manuel Pérez Jiménez

**Director de Posgrado**  
Dr. Antonio Dávila Rivas

**Centro de Innovación  
y Transferencia en Salud**

**Director**  
Dr. Martín Hernández Torre

**Fundación Santos  
y De la Garza Evia**

**Directora**  
Lic. Norma Herrera Ramírez

**Cuerpo Médico del Hospital  
San José Tec de Monterrey**

**Presidente**  
Dr. Felipe Flores Rodríguez

**Vicepresidente**  
Dr. Horacio González Danés

**Director Médico Ejecutivo  
de la Revista**

Dr. Pedro Ramos Contreras

**Director Ejecutivo  
de la Revista**

Ing. Jorge López Audelo Harp

**Editores Asociados**

Dr. Juan Mauro Moreno Guerrero

Dr. Manuel Pérez Jiménez

**Consejo Editorial**

Dr. Arturo J. Barahona Iglesias

Dr. Carlos Díaz Olachea

Dr. Francisco Durán Íñiguez

Dr. Jorge M. Fernández De la Torre

Dr. Horacio González Danés

Dr. Román González Ruvalcaba

Dr. Francisco G. Lozano Lee

Dr. Pedro Méndez Carrillo

Dr. Juan Mauro Moreno Guerrero

Dr. Manuel Pérez Jiménez

Dr. Manuel Ramírez Fernández

Dr. Ricardo Rodríguez Campos

Dra. Ana Cecilia Rodríguez de Romo

Dr. Enrique Saldívar Ornelas

Dr. Francisco X. Treviño Garza

Dr. Javier Valero Gómez

**Comité de Revisión Editorial**

Dr. David Aguirre Mar

Dr. Carlos Alfonso Arévalo Silva

Dr. Publio Ayala Garza

Dr. Juan Jacobo Ayala Gaytán

Dr. Jorge Ballí Martínez

Dr. Abel Barragán Berlanga

Dr. Félix Barrera Oranday

Dr. Raúl Calderón Sepúlveda

Dr. Ignacio Cano Muñoz

Dr. Enrique Caro Osorio

Dr. Ricardo Alfonso Chapa Zerweck

Dr. Guillermo Chapa Garza

Dr. Carlos Crespo de Vega

Dr. Antonio Dávila Rivas

Dr. José Fernando de la Garza Salazar

Dr. Manuel de la Maza Flores

Dr. Erasmo de la Peña Almaguer

Dr. Luis Carlos de León García

Dr. David del Pozo Reyes

Dr. José Antonio Díaz Elizondo

Dra. Luz Leticia Elizondo Montemayor

Dr. Cecilio Enriquez Cervantes

Dr. Rafael Escobar Luna

Dr. Luis Espinosa Sierra

Dr. Carlos Félix Arce

Dr. Jorge Fernández de la Torre

Dr. Héctor Javier Fernández González

Dr. Felipe Flores Rodríguez

Dr. Gerardo García Rivas

Dr. Felipe de Jesús González Camid

Dr. Horacio González Danés

Dr. Jacobo Guajardo Martínez

Dr. Carlos Augusto Gutiérrez Flores

Dr. Roberto Hernández Niño

Dr. Marcos Ibarra Flores

Dr. Gerardo Jorge Iga Canavati

Dr. Alfredo Isas Vázquez

Dr. Plácido Jiménez Sánchez

Dr. Víctor Javier Lara Díaz

Dr. Juan de Dios Maldonado Alvarado

Dr. Jorge Martínez Treviño

Lic. Graciela Medina Aguilar

Dr. Iván Enrique Murillo Barrios

Dr. José Alfredo Neira Garza

Dr. Enrique Ochoa Ramírez

Dr. Juan Homar Páez Garza

Dr. Manuel Pérez Jiménez

Dr. Francisco Pérez Ledezma

Dr. Lucas Ponce de la Garza

Dr. Enrique Ponce de León Martínez

Dr. Manuel Ponzio Carrillo

Dr. Gerardo Emilio Pozas Garza

Dr. Juan Alberto Quintanilla Gutiérrez

Dr. Manuel Ramírez Sánchez

Dr. Javier Ramos Jiménez

Dr. Federico Ramos Ruiz

Dr. Rubén Darío Rodríguez Muñoz

Dr. Carlos Rodríguez Montalvo

Dr. Ricardo Rodríguez Campos

Dr. Gerardo Saldaña Lozano

Dr. Enrique Saldívar Ornelas

Dr. Amulfo Sepúlveda Nieto

Dr. Jesús Siller Rodríguez

Dr. Erick Edmundo Silva Aguirre

Dr. Guillermo Torre Amione

Dr. Ricardo Treviño González

Dr. Horacio Ugalde Fernández

Dr. Alejandro Valdés Cepeda

Dr. Lorenzo Valle Gómez

Dr. María Dolores Vázquez Alemán

Dr. Jesús Manuel Yáñez Sánchez

## CONTENIDO

## Ciencias Clínicas

- 4** *Infecciones respiratorias virales: influenza*  
*Aspectos históricos y epidemiológicos*  
*Dr. Adrián Valle de la O., Dr. Carlos Jorge Castillo Gómez*
- 26** *PCR tecnología al servicio de la investigación y la clínica*  
*Dra. Marlid Cruz Ramos, Dr. Alberto López Reyes, Dr. Jesús Santos Guzmán*
- 30** *Correlación ultrasonográfica y anatomopatológica en pacientes sometidos a apendicectomía por diagnóstico clínico de apendicitis aguda: estudio retrospectivo en adultos*  
*Dr. Luis Gerardo Rodríguez Castañeda, Dr. Luis Enrique Salgado Cruz, Dr. Óscar Villegas Cabello, Dr. J. Antonio Díaz Elizondo, Dr. Román González Ruvalcaba, Dr. Salvador Alonso Villarreal González*
- 35** *Evaluación ultrasonográfica de la longitud del cérvix posterior al tratamiento de displasia cervical*  
*Dra. Jesica Mabel Rodríguez Martínez, Dr. Enrique Ventura Niño Parra, Dr. Carlos Cuauhtémoc Ayala Larios, Dr. Fidel Cisneros Rivera, Dr. Daniel Humberto Méndez Lozano, Dr. Hugo Alfredo Rangel Nava*
- 40** *Quiste de epiplón gigante: reporte de un caso*  
*Dr. Francisco Javier Véliz Maldonado, Dr. Juan Manuel Rangel Pizarro, Dr. Carlos A. Rodríguez Montalvo*
- 42** *Ablación con radiofrecuencia de la fibrilación auricular*  
*Dr. Gerardo Pozas Garza*

## Humanidades Médicas

- 49** *Sobre la posibilidad del origen psíquico del sufrimiento mental*  
*Dr. Manuel Ponzio Carrillo*

## Contacto:

avances@hsj.com.mx  
www.hsj.com.mx

Auspiciado por:

Fundación  
Santos y De la Garza Evia



Coordinación General / Lic. Ma. de los Ángeles Garza Fernández • Coordinación de Acervo Científico / Lic. Griselda Tovar Contreras y Lic. Erika C. López Lucio • Producción y corrección editorial / Lic. Griselda Tovar Contreras y Lic. Erika C. López Lucio • Diseño y corrección editorial / Dominio Gráfico

**AVANCES puede ser consultada a través de Internet en:** <http://www.itesm.edu> • <http://www.fsge.org.mx/avances/index.html>  
• [www.hsj.com.mx](http://www.hsj.com.mx) **Se encuentra indizada en:** <http://www.imbiomed.com/> • <http://www.latindex.unam.mx/> • <http://www.dgbiblio.unam.mx/periodica.html>

La revista AVANCES es medio oficial del Hospital San José Tec. de Monterrey. Reserva de derechos expedido por el Instituto Nacional del Derecho de Autor No. 04-2003-040912075900-102. Certificado de Licitud de Título y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SECOB) en trámite. Autorizada por SEPOMEX como PUBLICACIONES. Registro Postal PPI9-0021. El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo a 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.fsge.org.mx](http://www.fsge.org.mx)

# Infecciones respiratorias virales: influenza

## Aspectos históricos y epidemiológicos

- Dr. Adrián Valle de la O.<sup>1</sup>
- Dr. Carlos Jorge Castillo Gómez<sup>2</sup>

Desde la antigüedad, la mayor amenaza de calamidad universal asociada a una enfermedad infecciosa han sido las pandemias de influenza. Actualmente, con una población mundial que supera los 6,700 millones de habitantes, hasta una pandemia “leve” podría causar muchos millones de muertes. Varios acontecimientos y factores recientes han generado una gran preocupación sobre una inminente pandemia de influenza a corto plazo, la cual podría ser causada por el virus de influenza A H5N1 que ha circulado en los últimos años por Asia, Europa y África. En estos momentos, no es posible saber con precisión en qué momento podría hacer su aparición dicha pandemia. Sin embargo, lo que sí es cierto es que la realidad de una próxima pandemia no puede evitarse, y sólo se pueden tomar medidas para amortiguar sus efectos mediante una oportuna planeación basada en el conocimiento de la enfermedad, y que va más allá de cualquiera que se haya realizado hasta la fecha por algún país u organización.

### Aspectos históricos

La influenza es uno de los problemas de salud más notorios y antiguos. La primera descripción de un padecimiento identificado como influenza se realizó en el año 412 a. C. por Hipócrates. El primer reporte de una enfermedad epidémica, cuyos síntomas fueron probablemente de influenza, fue hecho en el año 1173-1174, y no se le considera pandémico. En cambio, el brote del año 1510 fue probablemente pandémico, se extendió desde África hacia Europa.<sup>1</sup>

En América, la primera aparición de un problema respiratorio severo de este tipo se documentó en el año 1552 en Texcoco, y se le denominó “pestilencia catarral”. No obstante, el primer brote pandémico reconocido por todos los autores ocurrió en 1580, y a éste en Italia se le llamó la “influenza planetaria”, por la asociación que hicieron con ciertos fenómenos astronómicos observados durante ese tiempo.<sup>2</sup> Esta pandemia se originó en Asia en el verano de aquel año, y se extendió hacia África, luego a Europa a lo largo de dos corredores, desde Asia menor y África noroccidental. Toda Europa fue afectada de sur a norte en seis meses, y la infección posteriormente se extendió a América.

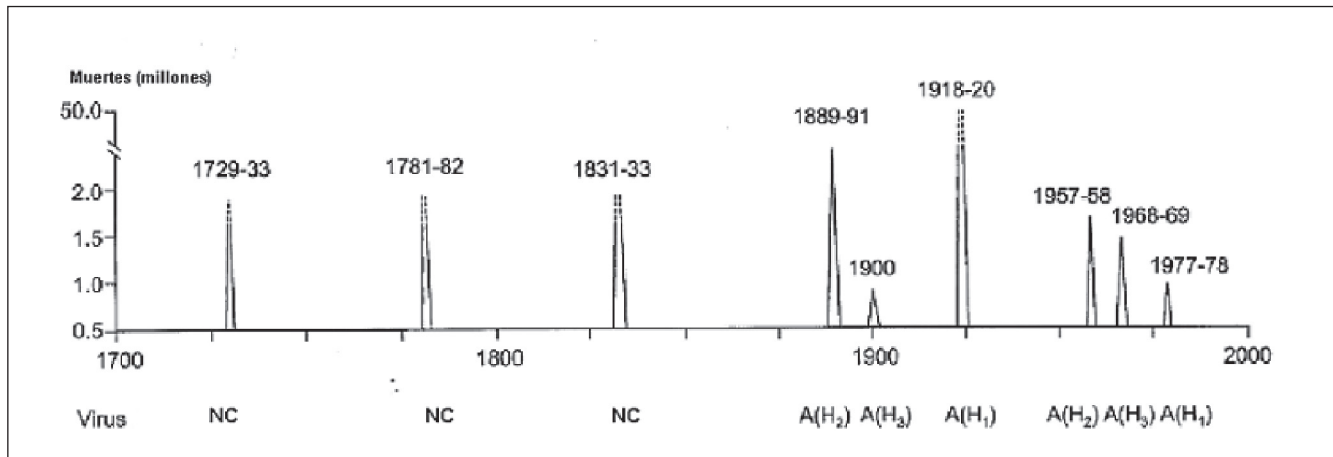
La primera pandemia de influenza del siglo XVIII comenzó en Rusia en 1729, durante los meses de primavera y se extendió hacia el occidente, abarcó toda Europa en un periodo de seis meses. La siguiente pandemia ocurrió 40 años después, entre 1781 y 1782; la mayoría de los autores piensan que se originó en China durante los meses de otoño, luego se extendió a Rusia, y de allí se expandió en círculos cada vez más extensos hasta comprender toda Europa en un periodo de ocho meses.<sup>1</sup>

La pandemia de 1830 a 1833 se equipara, en términos de severidad, con la pandemia de 1918 a 1920; esta pandemia comenzó en el invierno de 1830 en China y se extendió hacia el sur, por mar, y llegó hasta Filipinas, India e Indonesia, y a través de Rusia se introdujo a Europa. La tasa de ataque fue de alrededor del 25%; sin embargo, su tasa de mortalidad no fue excepcionalmente alta.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Profesor del Departamento de Ciencias Básicas de la División Ciencias de la Salud de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

<sup>2</sup> Médico especialista en otorrinolaringología del Instituto Mexicano del Seguro Social, UMAA No. 65.

Figura 1. NC = No conocido. Principles and practice of clinical virology, 5<sup>th</sup> edition. John Wiley & Sons, LTD 2004:271-297.



## Epidemiología

En la era moderna, el entendimiento de la influenza fue iniciado por Smith y cols. cuando aislaron el virus de la influenza tipo A en hurones.<sup>3</sup> Años más tarde, en 1939, el virus de la influenza tipo B fue aislado por Francis y cols.,<sup>4</sup> y en 1950, Taylor y cols. aislaron al virus tipo C.<sup>5</sup> El descubrimiento en 1936 de que el virus de la influenza podía cultivarse en huevo embrionado de gallina permitió el estudio extensivo de las propiedades del virus y el desarrollo de vacunas inactivadas. El fenómeno de la hemaglutinación, el cual fue descubierto por Hirst en 1941, condujo al desarrollo de métodos más simples y baratos para la determinación de la presencia del virus y la medición de los anticuerpos específicos contra el mismo.<sup>6</sup>

La naturaleza “explosiva” de la influenza epidémica, junto con el gran número de pacientes afectados y los hallazgos clínicos específicos de la enfermedad han dado credibilidad a los registros de esta infección realizados desde los inicios del siglo XVIII. El mejoramiento y mayor precisión de los datos registrados, así como el aislamiento y estudio del virus desde 1933, han proporcionado datos más precisos sobre el comportamiento de esta infección durante los últimos cien años. La incidencia de brotes y el número de casos involucrados no ha descendido durante este periodo. La historia ha registrado epidemias frecuentes, casi anuales, de influenza en muchos países casi todos los años. La aparición súbita y sin advertencias de la influenza, así como la impredecibilidad de la severidad de un brote en particular, son rasgos característicos de la enfermedad. Estos brotes están asociados a tasas de ataque del 5% al 30% de la población, lo que

origina un incremento significativo en la tasa de hospitalizaciones y de mortalidad, predominantemente entre personas de la tercera edad y muy jóvenes, y a la disrupción de los servicios y de la vida social.<sup>1</sup>

La historia registra nueve pandemias desde 1700, las cuales empezaron en un punto focal y se diseminaron rápidamente a través de todo el mundo para infectar a cientos de millones de individuos.<sup>7</sup>

La documentación precisa de una pandemia fue realizada por primera vez en la pandemia que se expandió desde Rusia hacia Europa y Estados Unidos en los años 1889 a 1892; la infección se presentó como una enfermedad aguda del tracto respiratorio de inicio súbito y de corta duración. El número total de casos fue alto y las muertes fueron más numerosas entre infantes y personas mayores de 60 años; desafortunadamente, pese a que del 25% al 30% de la población mundial fue infectada, únicamente existen registros de las muertes ocurridas en un pequeño porcentaje (0.05%) de los casos.

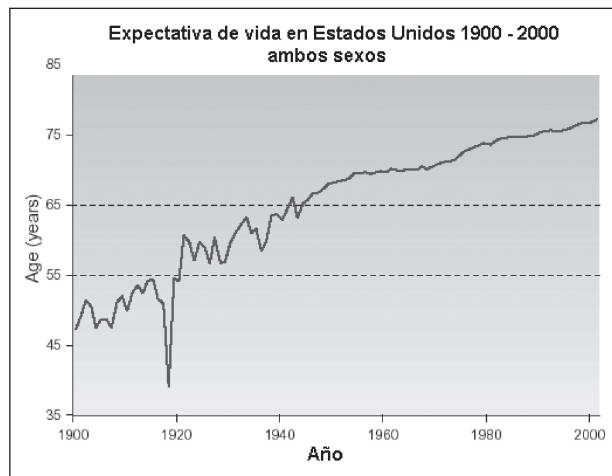
La pandemia de 1918 a 1920, conocida como la influenza española, es uno de los eventos más dramáticos registrados en la historia de la medicina. El comienzo de la pandemia no se conoce. Algunos autores piensan que se originó en China; sin embargo, los primeros brotes ocurrieron aproximadamente al mismo tiempo en Norteamérica, específicamente en Detroit, Carolina del Sur, y en la prisión de San Quentin, localizada en el estado de California, Estados Unidos. Esta pandemia se expandió por todo el mundo por unos seis a ocho meses, y dio lugar a una infección de una marcada e inusual virulencia

que comúnmente causaba una forma nueva y severa de neumonía en los pacientes infectados. Se ha calculado que ocurrieron aproximadamente entre 40 y 50 millones de muertes, principalmente entre adultos jóvenes. Los efectos de esta pandemia causaron pánico internacional. El número de muertes registrado es probablemente sólo una fracción del número total real de muertes. Muchos países no hicieron registros. Además, la propaganda que circundaba respecto a la Primera Guerra Mundial de 1914 a 1918 socavó la precisión de los datos registrados en Europa, y la revolución Bolchevique en Rusia hizo que fueran ignorados los efectos de la pandemia en ese país.<sup>1,7</sup>

En la gráfica mostrada en la Figura 2 se observa como hubo una caída de alrededor de 10 años en la expectativa de vida de los habitantes de Estados Unidos a consecuencia de la pandemia. Además, como se puede ver en la Figura 3, la pandemia de 1918 mostró un patrón de mortalidad inusual, en forma de "W", en el que se observa un pico de mortalidad elevada en el grupo de 25 a 35 años de edad.

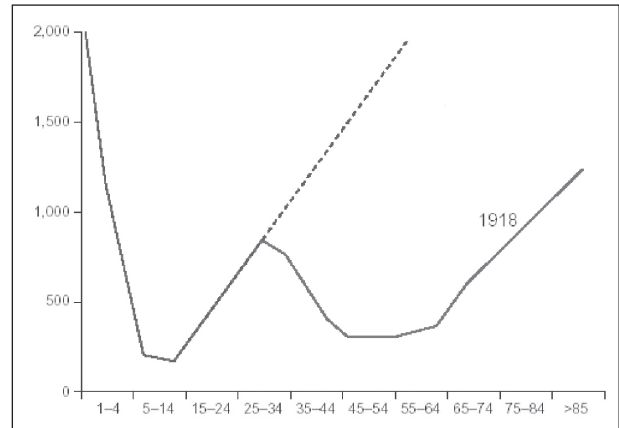
La severidad de la enfermedad en los infantes de 1 a 4 años de edad puede ser explicada por la ausencia de anticuerpos protectores. El descenso de la curva en el grupo de 5 a 14 años de edad se explica por el hecho de que los niños de mayor edad toleran mejor las infecciones virales que los adultos. Ese fenómeno ha sido documentado en niños inmunológicamente "vírgenes" infectados con los virus del sarampión,

**Figura 2.** Expectativa de vida en Estados Unidos desde 1900-2000



La gráfica muestra el impacto de la pandemia de influenza de 1918. Los datos son adaptados del Nacional Vital Statistics Reports, Vol. 52, No. 14, Febrero 18, 2004. Nat Med. 2004;10(12 Suppl):S82-7. [http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/nvsr52\\_14t12.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/nvsr52_14t12.pdf)

**Figura 3.** Patrón de mortalidad durante la pandemia de influenza de 1918



En la abscisa vemos los grupos de edad y en la ordenada la tasa de mortalidad específica por 100,000 habitantes. Nat Med. 2004;10(12 Suppl):S82-7.

poxvirus, virus de la varicela-zoster y virus de la parotiditis. Esta resistencia relativa a las infecciones virales se debe a una respuesta inmune innata reforzada en ese grupo de edad. Conforme la edad aumenta, las infecciones virales se vuelven más severas; así, por ejemplo, la infección por virus de Epstein-Barr o por poliovirus en adolescentes previamente no infectados por esos virus suele ser más severa que en niños más jóvenes, y este mismo fenómeno puede explicar la tasa de mortalidad más elevada que se registró en el grupo de 25 a 35 años durante la pandemia de influenza de 1918. La caída en la tasa de mortalidad que se ve en el grupo de edad mayor de 35 años puede haber sido el resultado de una inmunidad parcial en personas que ya habían estado expuestas a un virus similar que estuvo circulando antes de 1889.<sup>8</sup>

Si esta explicación de la protección parcial es aceptada, entonces el virus de 1918 debería haber causado una tasa de mortalidad aún mayor (línea discontinua en la gráfica mostrada en la Figura 3) al infectar a una población inmunológicamente no protegida. La evidencia de una tasa de mortalidad incrementada entre la gente mayor en ciertas villas remotas de Alaska dan soporte a esta interpretación de los datos. En esas villas, donde pudo no existir exposición previa a la influenza, casi todos los sobrevivientes fueron niños pequeños.<sup>8</sup>

Si una nueva pandemia de influenza fuera causada por un virus para el que la población humana no tiene inmunidad previa, el resultado podría ser aún más desastroso que el de la pandemia de 1918. Cuando

Figura 4. Pandemia de influenza de 1957-1958



El punto de origen se ha señalado con un cuadrado negro y ocurrió en febrero de 1957. Líneas de expansión de la pandemia (→); los números en la figura se refieren al número de meses, a partir de febrero (mes cero) que tomó a la pandemia extenderse; los números acompañan a las flechas correspondientes. *J Appl Microbiol* 2001;91(4):572-579.

hablamos de una pandemia de influenza nos referimos a un brote de la infección que se originó en una región geográfica específica, luego se disemina por todo el mundo, infectando a un alto porcentaje de la población, y es causado por una cepa del virus de la influenza que no pudo haberse originado por mutación de cepas previamente circulando. Tomando en cuenta esta definición, los brotes de influenza de 1932 a 1933 y de 1947 a 1948 fueron causados por virus relacionados entre sí y con el virus que causó la pandemia de influenza de 1918 a 1920; por lo tanto, por definición, los brotes de influenza de 1932 y 1947 no fueron pandemias.<sup>7</sup>

Sin embargo, efectivamente ocurrió una pandemia de influenza en 1957, a la cual se la ha conocido como "influenza asiática". Esta pandemia se originó en la provincia de Yunan, China, en febrero de ese año; alcanzó Hong Kong en abril, y luego se expandió rápidamente a Singapur, Taiwán y Japón. En este momento, la Organización Mundial de la Salud (OMS) se percató de la existencia de este brote por un nuevo subtipo viral. Posteriormente, este brote se diseminó al hemisferio sur, durante el invierno de esa región geográfica, y desde allí se extendió al hemisferio norte, donde ocurrieron epidemias durante el invierno. La infección alcanzó a India, Australia e Indonesia en mayo de 1957; a Pakistán, Europa, Norteamérica y

Medio Oriente, en junio de ese año; al sur de África, Sudamérica, Nueva Zelanda y a las islas del pacífico, en julio; y a África central, oriental y occidental, Europa del este y al Caribe, en agosto del mismo año. Una segunda oleada se observó en 1958 con múltiples brotes en Europa, Norteamérica, Unión Soviética y Japón. Esta pandemia se extendió por todo el mundo e infectó del 40% al 50% de la población, y causó más de un millón de muertes, principalmente en la población mayor de 60 años de edad; sin embargo, las fatalidades entre víctimas más jóvenes fueron más sobresalientes en los primeros meses de la pandemia, y esto es algo que se ha observado en otras pandemias.<sup>1,7</sup>

En el virus de la pandemia de 1957, dos nuevas glucoproteínas hicieron su aparición en la superficie del mismo. La hemaglutinina (HA) era del subtipo H2, y mostraba sólo una homología del 66% en su secuencia de aminoácidos en relación a la del virus pandémico previo, el cual había sido del subtipo H1. La neuraminidasa (NA) de este nuevo virus era del subtipo N2, y sólo compartía un 37% de la secuencia de aminoácidos con la NA, subtipo N1, del virus de la influenza española. Así, después de 39 años de virus H1N1, apareció un H2N2 contra el cual no había una protección inmunológica preexistente.<sup>8</sup>



Once años más tarde, en 1968, otra vez se presentó un cambio en las glucoproteínas de superficie del virus y éste se hizo pandémico. En este virus, sólo los genes que codificaban para la HA y la PB1 habían cambiado. Este virus era del subtipo H3N2; las glucoproteínas H3 del nuevo virus y la H2 del virus previo diferían en más del 60% en su secuencia de aminoácidos. La conservación de la neuraminidasa N2 pudo haber proporcionado cierta protección a la población que había estado previamente expuesta al virus H2N2.<sup>8</sup>

Cabe mencionar que hubo un cuarto brote pandémico en 1976-1977 y fue debido a un virus muy relacionado con la cepa del virus que desapareció en el brote de 1947. Esta pandemia estuvo, por lo tanto, limitada a los jóvenes, puesto que muchas personas nacidas antes de 1947 ya habían tenido contacto previamente con este virus y habían conservado inmunidad a la infección. Antes de 1976-1977 la aparición de un nuevo virus pandémico se había acompañado de la desaparición del subtipo viral previo circulante entre los humanos; sin embargo, desde 1976-1977, los subtipos viejo y nuevo han circulado simultáneamente, y esta conducta continúa hasta nuestros días.<sup>7</sup>

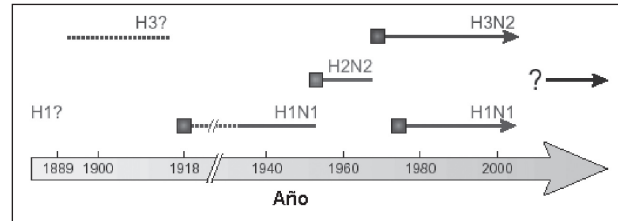
Aunque no hay evidencia suficientemente sólida, se piensa que la introducción de este virus H1N1 fue el resultado de los ensayos de vacunación realizados en el lejano Oriente, en el cual varios miles de reclutas militares fueron inmunizados con virus vivos H1N1. Desafortunadamente, como ya se ha mencionado, este virus y sus descendientes continúan circulando junto con el subtipo H3N2, desde entonces.<sup>8</sup>

No se ha identificado ningún patrón discernible entre las pandemias que permita predecir cuándo ocurrirá una futura pandemia. Sin embargo, los registros históricos indican que el periodo de tiempo más largo entre dos pandemias, a lo largo de los últimos 150 años, es de 40 años, lo cual sugiere que la próxima pandemia ocurrirá antes del año 2017, y no hay nada que permita sugerir que esta situación cambiará en el futuro.<sup>1</sup>

### Variación antigénica del virus

Los virus de la influenza evolucionan de forma constante por acumulación de mutaciones puntuales en cada uno de sus ocho segmentos de RNA, lo que conduce a cambios en las proteínas virales y subsecuentemente a nuevas variantes antigénicas del virus,

**Figura 5.** Virus de influenza A circulando en la población humana.



Virus con tres subtipos de hemaglutininas (H1, H2 y H3) y dos subtipos de neuraminidasa (N1 y N2) han sido identificados en humanos. Los cuadros indican la introducción de las pandemias H1N1, H2N2 y H3N2 en los años 1918, 1957 y 1968, respectivamente. En 1976-1977 un virus H1N1 similar al que circulara por 1950 fue reintroducido. Las líneas discontinuas indican la ausencia de aislamientos virales y la existencia sólo de evidencia indirecta basada en datos sexológicos de las cepas circulantes en ese tiempo. Nat Med. 2004;10(12 Suppl):S82-7.

esto permite la evasión de la respuesta inmune y la aparición de brotes regulares de la enfermedad que en ocasiones pueden causar epidemias de impacto global. Las modificaciones antigénicas importantes son llamadas “cambio antigénico”, mientras que los cambios antigénicos menores son llamados “desviación antigénica”.

### Cambio antigénico mayor (Antigenic shift)

Desde 1933, los virus que han causado tanto brotes pandémicos como epidémicos han sido aislados y comparados en el laboratorio. Los virus aislados de pacientes entre los años 1933 a 1946 y entre 1947 a 1956 muestran una amplia variación, y las pruebas de inhibición de la hemaglutinación (HI) utilizando antisueros obtenidos de hurones infectados con el virus no muestran reactividad serológica cruzada. Sin embargo, los datos indican que los dos grupos de virus, representados por las cepas o subtipos A/PR/8/34 y A/FM/1/47, están relacionados y se incluyeron en el subtipo H1. Además, las secuencias de RNA recuperadas y amplificadas mediante PCR (*polymerase chain reaction*) de tejido pulmonar *post mortem* de dos soldados norteamericanos muertos en septiembre de 1918 y de una tercera muestra recuperada de una mujer Inuit de Alaska –que había sido enterrada en permacongelamiento desde su muerte por influenza en noviembre de 1918– indicaron que la pandemia de 1918 a 1920 fue también causada por un virus de la influenza A(H1). En cambio, los subtipos que emergieron y causaron las pandemias de 1957 y 1968 no están relacionados entre ellos ni con el subtipo H1N1, y no pueden haberse originado por mutación de los subtipos precedentes.

**Tabla 1.** NC = No conocido. Principles and practice of clinical virology, 5<sup>th</sup> edition. John Wiley & Sons, LTD 2004:271-297.

Subtipo viral	Cepa viral	Título de anticuerpos séricos HI contra el virus de la influenza			
		A/PR/8/34	A/FM/1/47	A/Sing/1/57	A/HK/1/68
H1N1	A/South Carolina/1/18	NC	NC	NC	NC
	A/PR/8/34	1280	< 10	< 10	< 10
	A/FM/1/47	< 10	640	< 10	< 10
H2N2	A/Sing/1/57	< 10	< 10	1280	< 10
H3N2	A/HK/1/68	< 10	< 10	< 10	1280

Esta especificidad absoluta de la HA de diferentes subtipos indica que en los años en que se registraron pandemias habían emergido nuevos subtipos virales en una población que no tenía inmunidad para ese nuevo subtipo. Esto es lo que se conoce como “cambio antigénico” (*antigenic shift*). Ahora bien, puesto que es la presencia de anticuerpos contra la HA viral la que indica inmunidad, la infección por virus de la influenza en los años previos no indujo anticuerpos HI contra las nuevas cepas virales emergentes. Como resultado de la infección, se adquiere inmunidad contra el nuevo subtipo por un periodo de años, y los subsecuentes brotes son, por lo tanto, más limitados. Sin embargo, después de 10 a 40 años, un nuevo subtipo emerge con una HA que no presenta reacción cruzada con los anticuerpos contra la HA del virus previo, y al que la población es, por lo tanto, altamente susceptible, iniciándose así un nuevo ciclo de pandemia y epidemias de influenza.

Aunque las HA de diferentes subtipos de virus de la influenza no muestran reactividad cruzada en las pruebas de HI, existe cierta relación entre ellas, lo cual puede ser observado a través del fenómeno llamado “pecado antigénico original” (*original antigenic sin*), descrito desde 1953. Este fenómeno se refiere a la observación de que la infección por el virus de la influenza induce anticuerpos contra el virus actualmente infectante y, de alguna manera, también hace que se produzcan nuevamente anticuerpos contra otros subtipos del virus con los cuales el individuo ha tenido experiencias previas. De hecho, los títulos de anticuerpos contra los subtipos previos pueden ser varias veces más grandes que los dirigidos contra el virus actualmente infectante. Esto probablemente se debe a la estimulación de las células B de memoria que persisten después de la infección, que ahora son éstas estimuladas por el nuevo virus, lo cual sugiere que existe cierta relación en los antígenos de la HA de diferentes serotipos que no son detectados en las pruebas de HI ni por otras pruebas serológicas.

La importancia de los cambios antigénicos es evidente, pero a pesar de cien años de intensa investigación, el origen de estos nuevos virus es incierto. El problema ha sido de gran interés para investigadores; los experimentos realizados, los estudios epidemiológicos, y la imaginación han generado diversas teorías. Por ejemplo, se ha sugerido que los nuevos serotipos virales podrían surgir por mutación espontánea, y hasta se ha llegado a sugerir que proceden de fuentes “cósmicas”; sólo una minoría de científicos consideran estas teorías como explicaciones válidas, y no existe evidencia convincente para apoyar a alguna de ellas. Así, se esperaría que las mutaciones generadas al azar produjeran cepas intermediarias, y tales cepas no han sido identificadas. Análisis detallados han mostrado que los nuevos subtipos virales tienen múltiples diferencias en sus secuencias genéticas, y es difícil imaginar que todas éstas ocurran simultáneamente.

La teoría más ampliamente aceptada para el origen de nuevos subtipos del virus de la influenza es que son virus “reordenados” que resultan de la doble infección de una misma célula. La aparición de un nuevo subtipo de virus es seguida por la desaparición del subtipo previo, con la única excepción de 1976, y por lo tanto parece improbable que la infección dual sea por dos subtipos virales humanos. Sin embargo, el virus de la influenza tipo A infecta también otras especies, incluyendo caballos y, particularmente, aves. Una infección dual con un virus humano y otro de origen animal o aviario en una especie que pueda infectarse y sostener la replicación viral de ambos subtipos virales puede resultar en un reordenamiento genético que conduzca a la producción de un virus con determinantes antigénicos de superficie del subtipo no humano y con la infectividad del subtipo humano. Esta teoría es científicamente sostenible; este reordenamiento genético puede ser producido en el laboratorio con subtipos humanos y animales, y puede ser identificado cuando se le da seguimiento a infecciones mixtas de animales y aves. Asimismo, los

virus de la influenza pueden cruzar la barrera interespecie, y el análisis antigénico de dos subtipos virales humanos ha revelado similitudes entre la HA de estos subtipos y la de conocidos subtipos aviarios.

Finalmente, se ha sugerido que hay un número limitado de subtipos de virus de la influenza que son reciclados en la población humana. La evidencia para esta teoría proviene de estudios seroepidemiológicos de anticuerpos contra el virus de la influenza en suero tomado en diferentes tiempos de sujetos de diferentes edades. De este modo, pueden detectarse anticuerpos a lo largo de un periodo de cien años, puesto que la presencia de anticuerpos contra un subtipo viral particular en una persona de edad conocida puede indicar las fechas en que este virus estuvo en circulación en la población, incluso antes de que fuera posible el aislamiento del virus. El resultado de estos análisis indican cuándo ocurrieron las pandemias y cuáles serotipos virales estuvieron involucrados. De esta manera, se mostró que las pandemias que comenzaron en los años 1889, 1900, 1918, 1957, 1968 y 1976 fueron debidas a virus de la influenza tipo A, subtipo respectivamente (ver la Tabla 1). Un ciclo de aproximadamente 70 años involucrando a estos tres subtipos virales podría satisfacer este requerimiento. Sin embargo, la evidencia para apoyar esta teoría es frágil. Aunque los estudios han detectado la presencia de anticuerpos para el virus de la influenza tipo A(H3), el cual fue visto por primera vez en 1968 en sueros de pacientes de edad avanzada recolectados antes de la pandemia, no se ha encontrado ningún reservorio animal o humano para el virus antes de la fecha en que fue encontrado.

Sin embargo, una vez más, puede argumentarse que no se necesita un reservorio para apoyar a esta teoría. Los reordenamientos genéticos pueden aparecer todo el tiempo y sólo cuando emerge un reordenamiento que es capaz de diseminarse rápidamente en la población humana, y cuando el estatus inmune de la población ha menguado por la muerte de las generaciones mayores, entonces puede ocurrir una pandemia producida por un virus similar que circuló años atrás. Resulta claro, de todo lo mencionado hasta este momento, que el origen de los nuevos subtipos virales no está probado aún, pero los avances en la vigilancia epidemiológica de la influenza, en el diagnóstico de influenza y en el análisis antigénico viral podrán ser aplicados al virus que cause la próxima pandemia, y esto puede ayudar a probar cuál es el mecanismo que conduce a la producción de cambios antigénicos.<sup>7,9</sup>

### Desviación antigénica (*Antigenic drift*)

Cuando los virus de varias epidemias entre las pandemias son comparados mediante pruebas de HI, es posible encontrar ciertas diferencias entre las cepas. Así, aunque todos los virus pertenecen al mismo subtipo, no presentan una reacción cruzada completa. Estos cambios son denominados “desviación antigénica” (*antigenic drift*). El grado de reactividad antigénica cruzada tiende a disminuir conforme se incrementa la diferencia temporal entre dichos virus, y puesto que el grado de inmunidad cruzada está directamente relacionado con el grado de reactividad antigénica cruzada, la inmunidad contra las variantes del mismo virus disminuye al pasar el tiempo.

¿Cómo se originan estas desviaciones antigénicas? La teoría aceptada propone que las variantes virales ocurren naturalmente por mutación, y éstas son seleccionadas por la presión de la inmunidad humoral en una población inmune o parcialmente inmune. Puesto que estas nuevas variantes no son completamente neutralizadas por los anticuerpos dirigidos contra las cepas virales preexistentes, éstas son capaces de causar nuevas epidemias.<sup>7,9</sup>

### Ecología de los virus de influenza A

Las aves silvestres acuáticas migratorias, tanto de lagos como costeras, son los reservorios naturales de toda la constelación genética de los virus de influenza, en particular las especies de los órdenes *Anseriforme* (los patos), *Passeriforme* (los gansos) –ambas aves silvestres migratorias de lagos– y las del orden *Charadriiforme* (gaviotas y golondrinas marinas, entre otras) –aves acuáticas migratorias de las costas. De hecho, todos los subtipos de HA, incluidos los identificados en los últimos 17 años (HAs 14, 15, y 16), se aislaron de patos y gaviotas, lo que demuestra que ocurrieron mayores cambios genéticos virales en estas aves.<sup>2,10-12</sup> En todas estas aves silvestres, los virus han alcanzado un estado evolutivo estable, y por lo general no causan trastornos clínicos en ellas.<sup>2,13,14</sup>

Los virus no patogénicos de influenza aviar son ubicuos en la naturaleza, sobre todo, como ya se comentó, en las aves acuáticas, y todos los diferentes subtipos de influenza A son perpetuados en estas aves. En los patos silvestres, el virus se replica preferentemente en las células epiteliales del tracto gastrointestinal, sin causar signos de enfermedad, y es excretado en grandes cantidades por las heces. Asimismo, se ha aislado el virus del agua de los lagos. Esta información nos indica que las aves acuáticas tienen una

forma muy eficiente de transmitir virus: a través de la contaminación, con materia fecal, de los suministros de agua y del suelo.

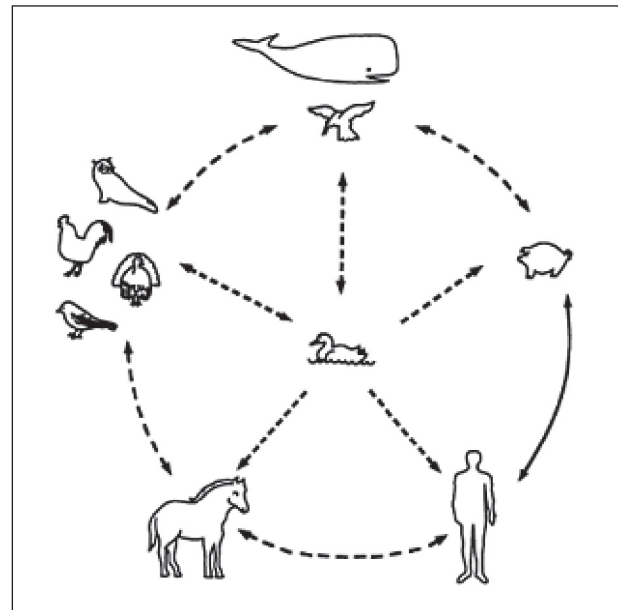
Puesto que un gran número de patos nacen cada año en todo el mundo, muchos de ellos son infectados por el virus que se encuentra en el agua de los lagos. En Norteamérica, un gran número de patos jóvenes susceptibles se reúnen cada año en los lagos canadienses, lo que explica la alta incidencia (hasta del 30%) de infección por el virus de la influenza en los patos canadienses. La transmisión por heces también puede ser fuente de infección durante la migración anual otoñal, hacia el sur, que efectúan estas aves. Los virus que se eliminan en las heces frescas contaminan el suelo y agua de los lagos o canales de otras regiones, en donde las aves domésticas, en especial aquéllas que se crían en espacios abiertos, buscan alimento y consumen agua, lo que constituye una eficiente ruta de transmisión para el virus.<sup>2,13,14</sup>

La naturaleza avirulenta de la infección por virus de la influenza aviar en patos puede ser el resultado de la adaptación del virus a su hospedero a lo largo de los siglos, creando así un reservorio que asegura la perpetuación del virus. Esto fuertemente sugiere que los patos ocupan una posición única y muy importante en la historia natural de los virus de la influenza.

Los virus de influenza de las aves acuáticas silvestres llegan a diferentes especies de mamíferos de manera directa o a través de aves domésticas, y se han descrito infecciones en mamíferos marinos como focas y ballenas; mamíferos terrestres como cerdos, caballos, visones, gatos, tigres y leopardos; y en fecha más reciente, también en perros.<sup>2,13-15</sup> No obstante, aunque los virus de la influenza puedan infectar una gran variedad de aves y mamíferos, el hospedero natural del virus son las aves acuáticas. Cuando otras especies de animales –incluyendo pollos, pavos, cerdos, caballos– y humanos son infectados, éstos son considerados hospederos aberrantes, lo que origina mutaciones en los virus como un mecanismo de adaptación para una óptima replicación y transmisión en la nueva especie.<sup>2,14,16</sup>

El estudio de la ecología del virus de la influenza ha conducido a la hipótesis de que todos estos virus derivan de los reservorios de influenza aviar (ver Figura 6). En apoyo a esta teoría están los análisis filogenéticos de las secuencias de ácidos nucleicos de virus de la influenza tipo A en una gran variedad de hospederos, regiones geográficas y subtipos virales. El análisis

**Figura 6.** Las aves acuáticas son el principal reservorio del virus de influenza tipo A para aves y mamíferos.



del gen de la nucleoproteína (NP) muestra que los virus de la influenza aviar han evolucionado en cinco linajes específicos: el equino antiguo –el cual no se ha aislado en años–, el equino reciente, el de las gaviotas, el de los cerdos y el de los humanos. El virus de la influenza humano y el porcino evolucionaron de un ancestro común que parece haber sido un virus aviar que, como el virus de la influenza porcino que circula en Europa, derivó todos sus genes de fuentes aviarias.<sup>2,14</sup>

Asimismo, el análisis filogenético de un mismo subtipo de virus encontrado en aves migratorias muestra linajes diferentes entre aquéllos que circulan en Europa y Asia y los del continente Americano, lo que pone en evidencia que las migraciones longitudinales tiene un papel clave y son, de hecho, más importantes que las migraciones intercontinentales en la difusión global de los virus.

Del mismo modo, a través de análisis filogenéticos de los cambios en las secuencias de aminoácidos, se ha podido ver que los virus de influenza aviar, en contraste con las cepas de mamíferos, tiene bajas tasas evolucionarias. De hecho, podría decirse que los virus de la influenza en aves acuáticas se encuentran en una especie de estancamiento evolutivo, sin evidencia de cambios evolutivos francos en las últimas seis o siete décadas. Los cambios de nucleótidos han continuado con la misma tasa de cambio en las

cepas aviarias y en las de mamíferos; sin embargo, estos cambios ya no dan lugar a cambios en los aminoácidos en las cepas aviarias, mientras que en los mamíferos, los ocho segmentos genéticos del virus de la influenza continúan acumulando cambios en los aminoácidos.

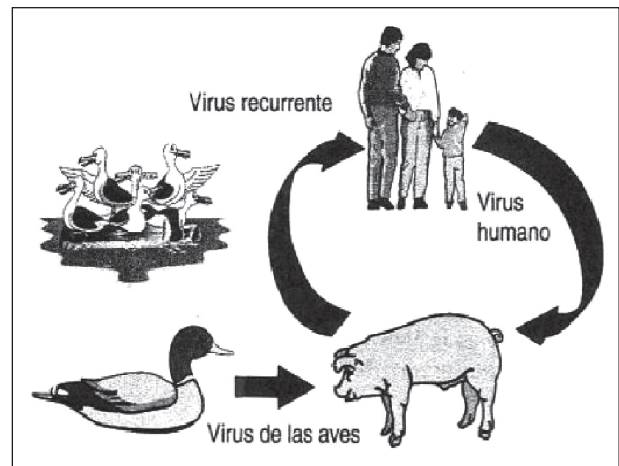
El alto nivel de conservación genética en los virus aviarios sugiere que éstos se están aproximando a, si no es que ya han alcanzado, un estado óptimo en el cual los cambios en las secuencias de nucleótidos ya no proporcionan ninguna ventaja selectiva. Esto también significa que la fuente de los genes para los virus de influenza pandémicos existen fenotípicamente sin cambios en los reservorios aviarios. Y la implicación más importante de los estudios filogenéticos es que los virus ancestrales que causaron la pandemia de influenza española en 1918, así como los virus que proporcionaron los genes para las pandemias de 1957 y 1968, aún están circulando en las aves silvestres con escasas mutaciones o incluso sin cambio alguno.<sup>14</sup>

El hombre desempeña un papel importante como transmisor directo o indirecto del virus, ya sea por transporte mecánico a través de la ropa, jaulas, alimento, equipos o vehículos contaminados, o bien, por el contrabando de aves silvestres, de ornato, de pelea y comerciales. Los virus altamente patogénicos de influenza aviar (HPAIs) pueden sobrevivir por largos periodos de tiempo en el ambiente, especialmente cuando la temperatura es baja. Por ejemplo, el HPAI H5N1 puede sobrevivir en las heces por, al menos, 35 días a baja temperatura (4°C); a 37°C se ha demostrado que este virus sobrevive por 6 días.<sup>17-19</sup>

Es importante reconocer el papel del cerdo como hospedero intermediario, adaptador y amplificador de ciertos subtipos virales para infecciones en humanos. Con frecuencia, los cerdos y las aves de corral son criados en las mismas granjas comerciales, e incluso en ocasiones se alimenta a los cerdos con cadáveres de aves de corral. Lo anterior es indeseable porque facilita la transmisión entre especies del virus de la influenza.

Hasta este punto, la ruta de transmisión ha sido de tipo fecal-oral. Después de la transmisión a cerdos, caballos o humanos, el método de diseminación de la influenza es principalmente por vía respiratoria. Los gatos pueden infectarse tanto por vía respiratoria como por vía fecal-oral.<sup>2,14,20</sup>

**Figura 7.** El cerdo puede actuar como hospedero intermediario en la generación de virus con reordenamiento genético y potencial pandémico. Nat Med 1998;4:1122-3.

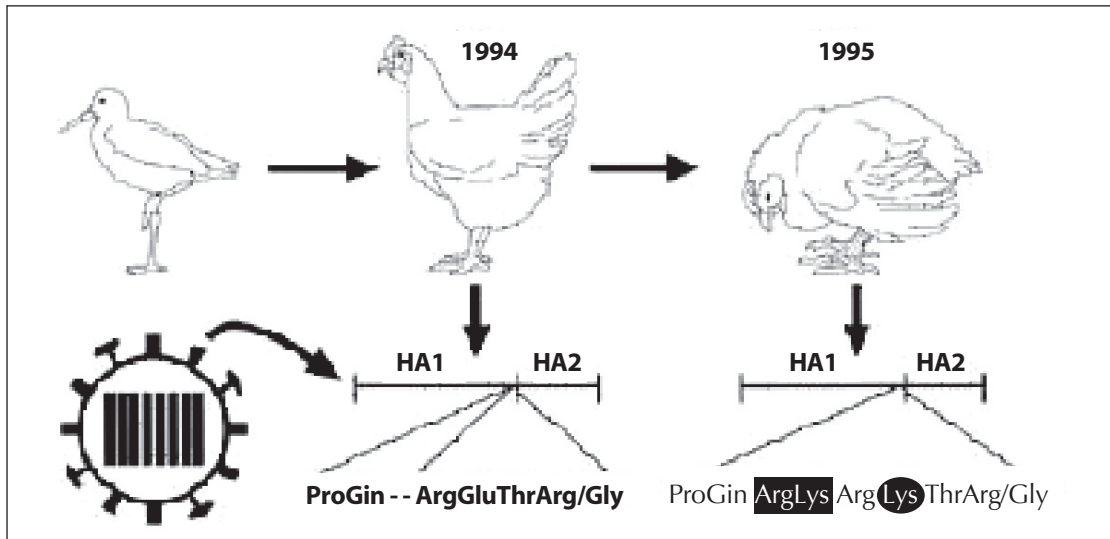


### Influenza aviar: emergencia del virus H5N2 en Norteamérica

En 1983 se aisló un virus de influenza aviar H5N2 que infectó pollos y pavos en Pennsylvania, y que se volvió altamente patogénico para aves de corral. Los estudios virológicos y epidemiológicos no mostraron evidencia de transmisión a humanos. El virus fue eventualmente erradicado mediante cuarentenas y el exterminio de más de 17 millones de aves con un costo directo de 60 millones de dólares y un costo indirecto para la industria de más de 250 millones de dólares.

Posteriormente, emergió un virus altamente patogénico de influenza aviar (HPAI) H5N2 en pollos domésticos en México.<sup>21</sup> En octubre de 1993, la producción de huevos disminuyó y se incrementaron las muertes entre los pollos mexicanos, se obtuvo evidencia serológica de infección por el virus H5N2 en dichos pollos. El virus fue aislado en mayo de 1994, después de haberse extendido ampliamente en el país, y sólo causaba un síndrome respiratorio leve en pollos. Dado que la erradicación del virus a través de la destrucción de las aves infectadas representaba un gran obstáculo para la industria de las aves de corral en el país, fue posible llevar a cabo un "experimento de campo" para determinar el destino de las cepas virales avirulentas después de repetidos ciclos de replicación en millones de pollos. Hacia finales de 1994, se encontró que el virus había mutado y ahora contenía una HA fácilmente escindible, pero aún continuaba siendo sólo levemente patogénico para

**Figura 8.** Cambios moleculares asociados con la emergencia del HPAI H5N2 en pollos en México.

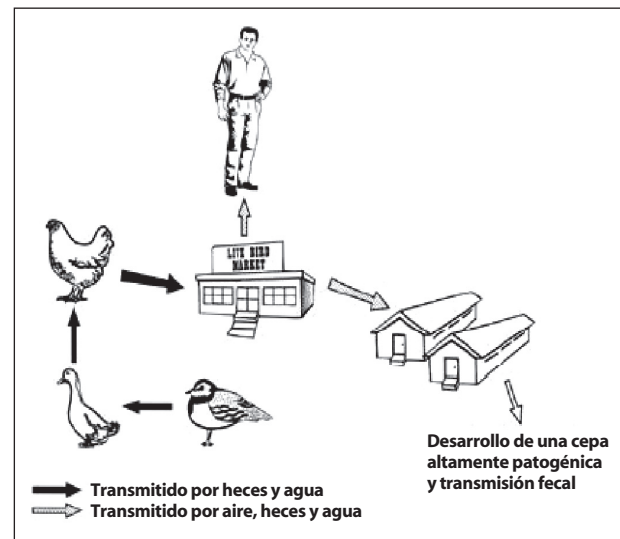


En 1994 una cepa no patógena del virus H5N2 fue aislada en pollos mexicanos y se encontró que estaba relacionada con un virus H5N2 aislado en Delaware, Estados Unidos, en 1991. Los aislamientos del virus en 1994 a partir de pollos se replicaban principalmente en el tracto respiratorio, se diseminaba rápidamente entre los pollos, y no era altamente patógeno. Durante el siguiente año, el virus se volvió altamente patógeno, y la HA había adquirido una inserción de dos aminoácidos básicos (Arg-Gly) y una mutación de Glu a Lys en el sitio de escisión HA1/HA2.

pollos. Sin embargo, en cuestión de meses el virus se volvió letal para las aves de corral. Las principales zonas productoras de aves del país fueron infectadas, incluyendo Aguascalientes, Distrito Federal, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, México, Morelos, Puebla, Querétaro, Sonora y Veracruz. El análisis filogenético indicó que la epidemia había sido iniciada por la introducción de un único virus H5 del linaje norteamericano en los pollos mexicanos. El virus fue erradicado mediante cuarentena y el uso de vacunas inactivadas. No obstante, la variedad de baja patogenicidad siguió circulando y se extendió a Guatemala y El Salvador.<sup>2,14,21</sup>

Pero, ¿cómo se diseminó este virus? El brote de influenza aviar H5N2 en Pennsylvania de 1983 a 1984 demostró que el mercado de aves vivas juega un papel muy importante en la diseminación del virus de la influenza en especies aviares. El virus H5N2 estuvo siendo aislado hasta 1986 y causó infección subclínica en pollos en los mercados, de la misma manera en que lo hizo en 1997 el virus H5N1 en Hong Kong. Mas aun, los patos en los mercados de Estados Unidos estaban infectados con muchos subtipos diferentes de virus de la influenza tipo A, incluyendo el subtipo H2N2 relacionado antigénicamente con el virus de la influenza asiática de 1957 y el cual ha desaparecido de los seres humanos.

**Figura 9.** Emergencia del virus H5N1 en Hong Kong.



Se ha postulado que un virus de la influenza H5N1 no patógeno se diseminó de aves costeras migratorias hacia los patos por contaminación fecal del agua. El virus fue transmitido de los patos a los pollos y se estableció en el mercado de aves vivas en Hong Kong. Durante la transmisión entre las especies, el virus se volvió altamente patógeno para pollos, y ocasionalmente fue transmitido de los pollos a los humanos en los mercados. A pesar de su alta patogenicidad para pollos (y humanos), el virus no era patógeno ni para patos ni para gansos.

### Influenza aviar en humanos

La incidencia de influenza aviar en humanos se ha incrementado durante los últimos años. Inicialmente, los casos de influenza aviar H7N7 en humanos habían ocurrido en asociación con brotes en las aves de corral y se manifestaba como una conjuntivitis autolimitada. En 1997, un brote a gran escala de HPAI H5N1 ocurrió entre las aves de corral de Hong Kong, se documentaron 18 casos humanos, principalmente adultos jóvenes, de los cuales seis murieron.

El caso índice de influenza aviar H5N1 en humanos fue el de un niño de 3 años de edad de Hong Kong, sin antecedentes de enfermedades subyacentes, y que murió el 21 de mayo de 1997, cinco días después de su hospitalización en una unidad de cuidados intensivos, con diagnóstico final de síndrome de Reye, neumonía viral aguda por virus de la influenza e insuficiencia respiratoria. Del aspirado traqueal se aisló el virus; ninguna bacteria patogénica creció a partir de las muestras respiratorias. Mediante pruebas de HI se vio que este virus no presentaba reacción cruzada con antiseros de hurón contra los virus recientemente aislados de humanos y cerdos. Posteriormente, se identificó al virus como subtipo H5N1, de origen aviar, y se vio que era altamente patogénico para pollos.<sup>22</sup>

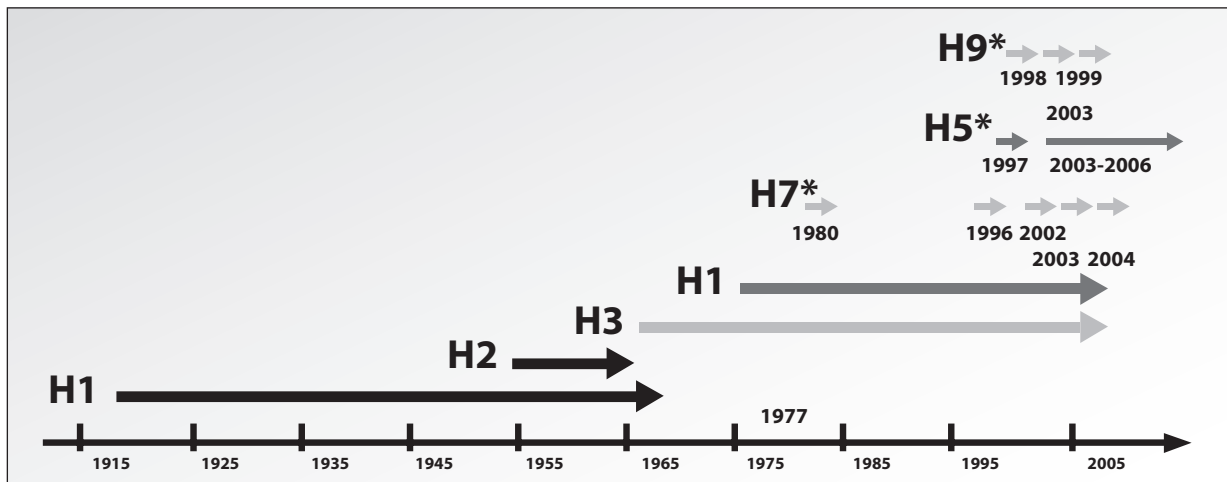
Afortunadamente, el virus no tenía la capacidad para transmitirse eficientemente de persona a persona, y el brote pudo ser detenido mediante el sacrificio masivo de aves de corral en esa región. Después de ese brote de HPAI H5N1 en 1997, se aisló en Hong Kong el virus de influenza tipo A subtipo H9N2 en

marzo de 1999, que causó una enfermedad autolimitada en dos niños de 1 y 4 años de edad, respectivamente. Con respecto a este virus, se ha visto que éste se encuentra ampliamente distribuido en las aves de corral en Asia, y se ha ido documentado que hasta el 4% de los donadores de sangre en Hong Kong presentan anticuerpos contra este virus.<sup>23</sup> Dos brotes subsecuentes de influenza aviar ocurrieron en Hong Kong, uno en 1999 y otro en 2003, ambos causados por HPAI H5N1. A principios de 2003, tres miembros de una familia se infectaron por HPAI H5N1 en China; dos, murieron.<sup>24</sup> En diciembre del 2003 aparecieron dos brotes de HPAI H5N1 en Corea y China, y desde el 2003 el brote se ha extendido por todo el mundo, en lo que sería el brote más grande que se haya registrado en la historia de las aves de corral.<sup>17</sup> Los casos humanos de HPAI H5N1 han seguido a los brotes entre las aves de corral, con un total de 412 casos y 256 fatalidades (62.13%) hasta marzo 23 del 2009.<sup>25</sup> Los países más afectados han sido Indonesia, Vietnam, Egipto y China. Otro virus de influenza A, subtipo H7N7, causó un brote en los países bajos, se documentaron un total de 89 casos con conjuntivitis y sólo una fatalidad (ver Tablas 2 y 3).

### Influenza aviar y la pandemia de 1918

La única forma de entender cómo es que el virus de la pandemia de 1918 fue tan altamente patogénico en adultos sanos es reconstruir sus genes y estudiar sus propiedades. Los virus de la influenza tienen varias proteínas que están implicadas en su virulencia: las proteínas de superficie HA y NA, el complejo de la polimerasa (incluyendo las proteínas PB1, PB2 y PA) y las proteínas no estructurales (NS). Taubenberger y

Figura 10. Virus de la influenza aviar (\*) circulantes desde 1900.



**Tabla 2.** Brotes de influenza aviar reportados en humanos<sup>26-29,25,30-32</sup>

<b>Brotes de Influenza A aviar reportados en humanos</b>						
<b>Característica</b>	<b>Reino Unido 1995</b>	<b>Hong Kong 1997</b>	<b>Hong Kong 1999</b>	<b>Países Bajos 2003</b>	<b>Canadá 2004</b>	<b>Mundial (Sureste Asiático África, Medio Oriente) 2003 a Ene 2008</b>
Subtipo de influenza A	H7N7	H5N1	H9N2	H7N7	H7N3	H5N1
Fuente de infección	Aves de corral	Aves de corral y aves acuáticas	Aves de corral	Aves de corral	Aves de corral	Aves de corral y aves acuáticas
Presentación clínica	Conjuntivitis	Conjuntivitis y enfermedad tipo influenza	Enfermedad tipo influenza	Conjuntivitis, Neumonía, y Enfermedad tipo influenza	Conjuntivitis y enfermedad tipo influenza	Conjuntivitis, Neumonía, y Enfermedad tipo influenza
Número de casos humanos	1	18	2	89	2	348
Número de muertes (porcentaje)	0 (0)	6 (33)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	216 (62)

**Tabla 3.** Transmisión de influenza aviar de persona a persona<sup>28,33-37</sup>

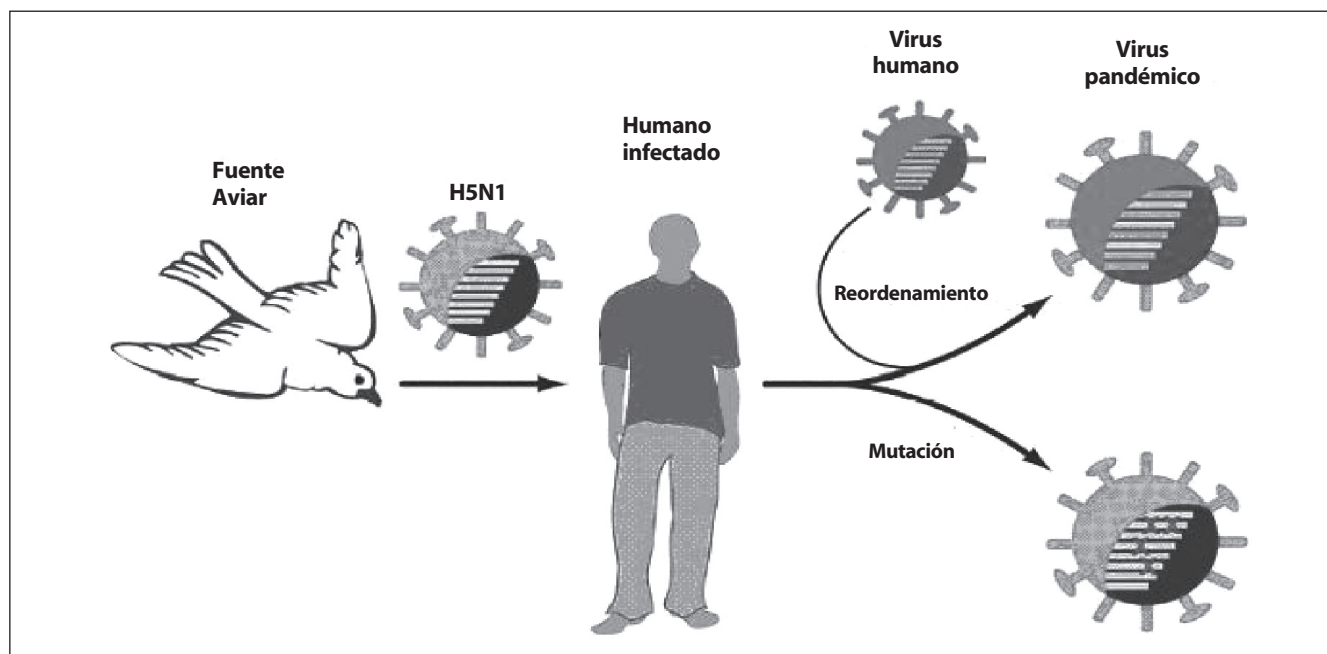
<b>Transmisión de influenza aviar de persona a persona</b>						
<b>Característica</b>	<b>Hong Kong 1997</b>	<b>Hong Kong 1997</b>	<b>Países Bajos 2003</b>	<b>Tailandia 2004</b>	<b>Vietnam 2004</b>	<b>Indonesia 2006</b>
Subtipo de influenza A	H5N1	H5N1	H7N7	H5N1	H5N1	H5N1
Fuente de infección	Casa	Hospital	Casa	Hospital	Hospital	Casa
Transmisión a	Miembro de la Familia	Personal médico	Miembro de la Familia	Personal médico	Personal médico	Miembro de la Familia
Número de casos	1	8	3	2	0	7
Presentación clínica	Seropositividad	Seropositividad	Conjuntivitis y enfermedad tipo influenza	Neumonía, muerte	N/A	Neumonía, muerte

cols. ensamblaron la secuencia de los ocho segmentos genéticos del virus pandémico de 1918 a partir de fragmentos de RNA obtenido de bloque de parafina y de tejidos congelados de varias víctimas que perecieron durante la pandemia de 1918, y reportaron la secuencia completa del genoma del virus prototipo.

El análisis filogenético y secuencial realizado por Taubenberger y cols. confirmó que el virus de la influenza española de 1918 no fue un virus surgido por reordenamiento genético resultante de la mezcla entre virus humanos y virus aviares existentes, como lo fueron los virus de 1957 y 1968, sino que más bien



Figura 11. Origen de un virus pandémico H5N1.



El virus aviar H5N1 podría adquirir el potencial para causar una pandemia de influenza en humanos mediante dos mecanismos. La coinfección de un hospedero humano con un virus aviar H5N1 y un virus de influenza humano lograría conducir a un reordenamiento genético que generaría un virus aviar H5 que podría transmitirse de humano a humano. Alternativamente, el virus aviar H5N1 podría mutar directamente y convertirse así en un virus capaz de transmitirse de humano a humano. Los virus H5N1 actualmente circulando son antigénicamente nuevos, altamente patogénicos en humanos, y se diseminan sistémicamente en modelos animales. Estos virus tienen un sitio de escisión de la HA independiente de tripsina y una delección en el gen NS, hechos que están asociados a una elevada patogenicidad. Con una o dos mutaciones en la HA y alrededor de 10 mutaciones en el complejo de la polimerasa podrían convertirse en un virus de influenza aviar capaz de causar una pandemia en humanos. Cell 2005;123(3):368-71.

se trató de un virus aviar enteramente diferente que se adaptó a los humanos directamente a través de mutación. Esto significa que los HPAI actualmente circulando podrían evolucionar hacia virus humanos pandémicos, ya sea a través de reordenamiento genético o a través de mutación directa de los genes virales (ver Figura 11).<sup>38,39</sup>

Un hallazgo inesperado fue el que la secuencia de las proteínas constituyentes del complejo de la polimerasa (PA, PB1 y PB2) del virus de 1918 y los subsecuentes virus humanos difieren únicamente en 10 aminoácidos de la secuencia consenso del virus de influenza aviar. Muchos de estos residuos deben dar cuenta de la contribución del complejo de la polimerasa a la adquisición de la transmisibilidad humana por parte de un virus de influenza aviar. Las formas humanas de siete de estos 10 residuos de la polimerasa ya han sido observadas, individualmente o en combinación, en los virus de la influenza aviar H5N1 recuperados de aves y/o humanos. Bajo la presión selectiva de una tasa de crecimiento subóptimo en humanos, los genes de la polimerasa de un virus aviar H5N1 actual-

mente circulando podrían potencialmente mutar, de tal forma que estos 10 residuos sean convertidos a sus "formas humanas". Como resultado, el virus estaría mejor preparado para transmitirse eficientemente de humano a humano.<sup>40</sup>

El surgimiento de un virus de influenza pandémico a partir de un progenitor aviar parece también involucrar un cambio hacia una unión preferencial de la HA, cambiando ésta de los ácidos siálicos  $\alpha$ -2,3, que es la forma predominante en el tracto gastrointestinal de las aves, a los ácidos siálicos  $\alpha$ -2,6, que es la forma predominante en el tracto respiratorio humano. La HA de los virus de la influenza aviar contienen en su secuencia de aminoácidos los residuos Gln226 y Gly228, los cuales forman un espacio estrecho que favorece la unión a los ácidos siálicos  $\alpha$ -2,3. Por su parte, las especies humanas usualmente contienen en esas posiciones a los residuos Leu226 y Ser228, que forman un espacio más amplio para la unión de los ácidos siálicos  $\alpha$ -2,6. El análisis de la estructura de la HA del virus de 1918 muestra que los residuos aviares Gln226 y Gly228 forman un espacio angosto

para la unión a ácidos siálicos, pero que aún permite la unión de alta afinidad por los ácidos siálicos  $\alpha$ -2,6. Al parecer, el residuo 190 por sí solo determina la preferencia del virus de la pandemia de 1918 por los ácidos siálicos  $\alpha$ -2,6, en contraposición a lo que sucede con los virus H5N1 que prefieren los ácidos siálicos  $\alpha$ -2,3. Así, sólo una única mutación podría cambiar la preferencia de unión de la HA del virus aviar H5N1.<sup>40,41</sup>

Por su parte, el gen para la proteína NS está relacionado con la patogenicidad del virus porque interfiere con la respuesta inmunológica, dependiente de interferón, por parte del hospedero contra el virus. Otro rasgo característico de alta patogenicidad es la diseminación de la infección por el virus de la influenza a tejidos que carecen de la enzima tripsina. Los ciclos repetidos de replicación de cepas menos patogénicas del virus de la influenza está restringida al tracto respiratorio superior, que es donde se expresa la enzima proteolítica tripsina. Las cepas altamente patogénicas del virus de la influenza tienen una HA con un sitio de escisión que contiene muchos residuos de aminoácidos básicos. Ese sitio "multibásico" es reconocido por proteasas de las células del hospedero que se expresan más ampliamente, tales como la furina. Se piensa que la susceptibilidad de la HA para ser escindida es el rasgo que controla la diseminación del virus dentro de un organismo que ha sido infectado, incrementando así su patogenicidad. Como resultado de poseer una HA con un sitio multibásico, estos virus pueden diseminarse a través de los pulmones y, en algunos casos, por todo el organismo.<sup>43,40</sup>

La transmisibilidad y la patogenicidad del virus de la influenza son rasgos poligénicos. Y, como previamente se ha mencionado, la única forma de entender cómo es que éste fue tan altamente patogénico es reconstruir sus genes y estudiar sus propiedades. Las primeras pistas en la patogénesis del virus de 1918 se obtuvieron cuando Kobasa y cols. fueron capaces de insertar la HA y la NA del virus de 1918 en otro virus menos patogénico. Los investigadores encontraron que los virus híbridos se diseminaban más ampliamente y causaban una mayor respuesta inflamatoria, así como hemorragia en el pulmón de los ratones al causar la liberación de grandes cantidades de citoquinas y quimoquinas, en lo que ha sido llamado una "tormenta de citoquinas".<sup>41,42</sup>

Sin embargo, aún no estaba claro si otros genes, como los de las proteínas no estructurales (NS) o los de la polimerasa, contribuyeron a la letalidad del virus de

1918. La única forma de contestar esta pregunta era reconstruir el virus completo. Esto es lo que Tumpey y cols. hicieron en su estudio.<sup>43</sup> Por primera vez, un virus extinto ha sido resucitado. Ellos demostraron que el virus reconstruido mata a los ratones más rápidamente que cualquier otro virus de la influenza previamente caracterizado. Al igual que otros virus de la influenza altamente patogénicos, como el H5N1 por ejemplo, el virus de 1918 tiene una HA que es escindida en ausencia de tripsina. Sin embargo, a diferencia de cualquier otra HA de cualquier otro virus altamente patogénico, la HA del virus de 1918 no tiene un sitio de escisión multibásico que pueda ser escindido por la furina. En lugar de eso, su propia NA está involucrada en la escisión de la HA mediante un nuevo mecanismo aún no completamente entendido. Esto representa otro mecanismo mediante el cual un virus de la influenza de baja patogenicidad puede potencialmente incrementar su virulencia.<sup>43</sup>

La aparente similitud entre la génesis del virus de 1918 y el de la cepa aviar H5N1 ha causado gran preocupación a nivel mundial. Tanto el virus aviar H5N1, como el virus de la pandemia de 1918 activan su HA en forma independiente de tripsina, aunque por diferentes mecanismos. Ambos virus son altamente patogénicos en ratones. En el modelo de ratón de Tumkey, el virus de la pandemia de 1918 no se disemina más allá de los pulmones, mientras que muchos virus H5N1 se diseminan por todo el organismo, incluso a través del cerebro. El único rasgo que aún le falta al virus H5N1 para convertirse en un virus pandémico es la transmisibilidad eficiente entre humanos.<sup>43</sup>

Casi tan pronto como el virus aviar H5N1 comenzó su letal diseminación por Asia, mucha gente inmediatamente señaló a las aves silvestres migratorias como los probables culpables de dicha diseminación. Sin embargo, estas aves comúnmente portan virus menos virulentos, de baja patogenicidad (LPAI, Low Pathogenic Avian Influenza), aunque con, virtualmente, todas las combinaciones de HA y NA posibles.

No obstante, los científicos expertos en aves han estado relativamente escépticos en relación al papel que estas aves han desempeñado en la diseminación del virus. Esto es debido, en parte, a que el muestreo de decenas de miles de aves no ha logrado recolectar una sola ave viva portadora del HPAI H5N1, el cual ha causado la muerte de más de cien millones de aves domésticas y, como se dijo antes, de 256 vidas humanas hasta el 23 de marzo del presente año.

No hay reservorios naturales para virus HPAI; éstos emergen sólo después de que cepas virales LPAI han pasado de las aves acuáticas hacia pollos y pavos. La evidencia sugiere que los virus HPAI H5N1 matan patos y gansos silvestres de forma tan eficiente como lo hace con pollos. “Las aves muertas no vuelan” ha sido el refrán, al tiempo que los expertos en aves señalan que, además, las aves enfermas o moribundas no pueden diseminar el virus muy lejos. Asimismo, los brotes no se ajustan a ningún patrón migratorio conocido. Mas bien, los epidemiólogos investigadores han encontrado evidencia que sugiere que el mercado de aves, así como otras actividades humanas son responsables de su rápida diseminación.<sup>18,19</sup>

Sin embargo, los brotes de influenza aviar que se detectaron en los lagos Qinghai y Erkhel, localizados en el suroeste de China y en Mongolia, respectivamente, han puesto a pensar a los científicos en el papel que las aves silvestres pueden tener en la diseminación del virus. Esos brotes no pueden ser explicados por actividades humanas. En esas regiones hay escasas aves de corral y es difícil explicar cómo llegó el virus hasta esas regiones remotas así como definir si fueron las aves de corral o las aves silvestres las que llevaron el virus a esas áreas. Un grupo de veterinarios de la Wildlife Conservation Society tomaron 774 muestras tanto de aves muertas como vivas en el lago Erkhel, y se confirmó la presencia de HPAI H5N1 en las aves muertas; sin embargo, no se encontró evidencia de ese virus en ninguna de las muestras tomadas de gaviotas, patos y gansos vivos de esa región. Aún no se sabe qué especie llevó el virus a esas zonas, pero quizá haya especies que todavía no son identificadas que podrían estar diseminando el virus a otras partes del mundo. Las implicaciones de esto son enormes, puesto que si son las aves silvestres las que portan la enfermedad, será muy difícil, si no imposible, evitar la diseminación del virus de país en país, y detener la diseminación del virus a las aves domésticas y, de ellas, hacia los humanos.<sup>18</sup>

El virus H5N1 ha afectado, por lo menos, al 84% de las especies aviarias conocidas. En su puja por anticipar las infecciones humanas, los gobiernos han ordenado sacrificar a millones de aves, tanto enfermas como sanas. La preocupación que ha surgido debido a la influenza aviar ha generado una amenaza para la supervivencia de varias especies raras de aves (ver Figura 12). Cuando se detectan cepas virulentas de influenza aviar en alguna región, se elimina a cada ave viva en un radio determinado.

Figura 12. *Cygnus atratus*



Sin duda, esta práctica es destructiva tanto ecológicamente como económicamente, pero ésta ha sido, hasta el momento, la mejor manera de contener la expansión del virus. La vacunación de las aves puede detener la expansión de la enfermedad siempre y cuando se cuenten con técnicas de seguridad y monitoreo apropiadas, pero habitualmente es impráctico, principalmente en países en vías de desarrollo. ¿Cómo vacunar a 30 millones de aves?<sup>44</sup>

Ahora que el virus H5N1 es endémico en las aves migratorias, el potencial de una diseminación global del mismo parece inevitable. Si a esto agregamos que las cepas humanas del virus de la influenza H3N2 son endémicas en la población porcina del sureste de China, que la cepa porcina H1N1 también anda circulando en esa región, que el virus H9N2 es endémico en aves de corral, y que esa misma región es el origen probable del virus H5N1 actualmente circulante, podemos entender el por qué existe una elevada probabilidad de que ocurran fenómenos genéticos que pueden eventualmente conducir a una pandemia que se diseminaría alrededor del mundo en cuestión de meses, sino es que en semanas.<sup>17,18</sup>

El impacto de una nueva pandemia sería enorme. En Estados Unidos, por ejemplo, suponiendo que ocurriera una pandemia de la magnitud de la de 1957, se ha estimado que resultaría en 18 a 42 millones de visitas médicas, de 314,000 a 734,000 hospitalizaciones, y de 89,000 a 207,000 muertes. Extrapolando estas proyecciones a la población mundial, un cálculo grueso del impacto de la pandemia resultaría en alrededor de 1 a 2 billones de casos de influenza, de 5 a 12.5 millones de casos con enfermedad severa, y de 1.5 a 3.5 millones de muertes alrededor del mundo.<sup>45</sup>

### Patrón de una epidemia

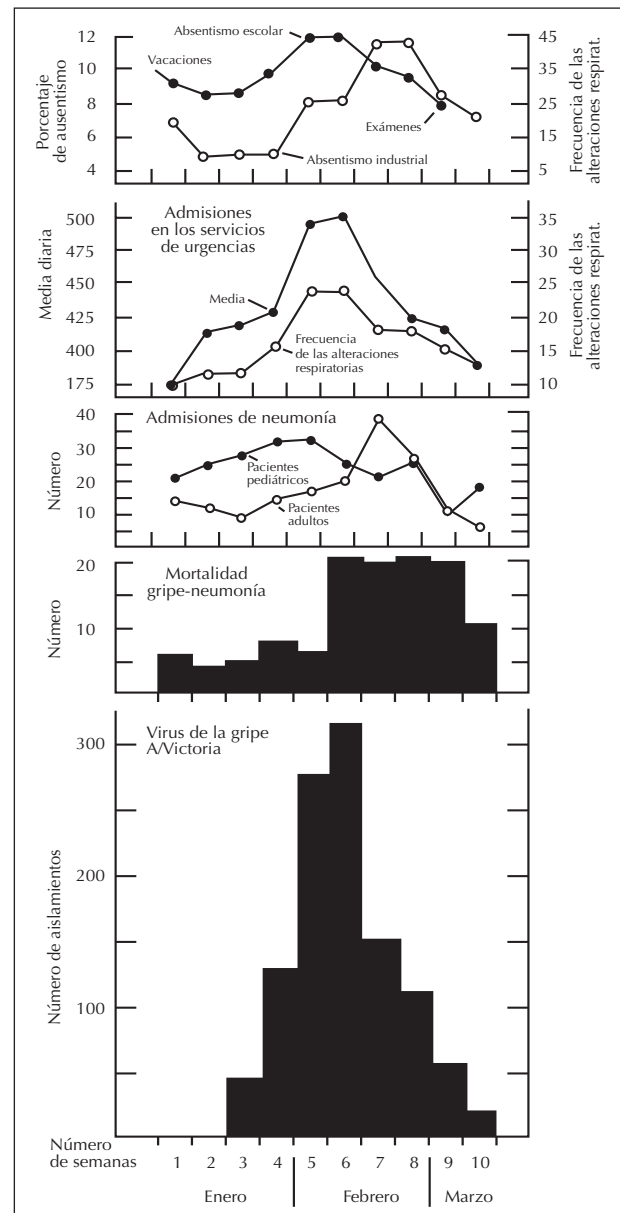
Una epidemia de influenza es un brote de la infección confinado a una localidad, sea una ciudad, un pueblo o un país. Los virus de la influenza se presentan a nivel mundial y causan brotes anuales de intensidad variable. Se estima que en Estados Unidos la epidemia anual causa de 25 a 50 millones de casos por año, lo que origina 150,000 hospitalizaciones y entre 30,000 y 40,000 muertes. Si estos cálculos son extrapolados al resto del mundo, la carga global promedio de la influenza interpandémica puede estar en el orden de un billón de casos de influenza, 3 a 5 millones de casos de enfermedad severa, y de 300,000 a 500,000 muertes cada año.<sup>46</sup>

En una comunidad dada, las epidemias causadas por el virus de la influenza tipo A tienen un patrón característico. En la Figura 13 se muestra la pauta típica de una epidemia de influenza tipo A en una comunidad urbana. Se trata de la epidemia ocurrida en Houston, Texas, Estados Unidos, en 1976, causada por el virus A/Victoria/75 (H3N2).<sup>47</sup>

Las epidemias de influenza suelen comenzar abruptamente, alcanzan su pico en dos a tres semanas, y duran de cinco a seis semanas. En las fases iniciales de la epidemia, la infección y la enfermedad aparecen en la población escolar, lo que se refleja por el absentismo a clases, el aumento de las visitas médicas y el incremento de las admisiones en hospitales pediátricos. Los niños afectados llevan el virus al hogar, donde adquieren la infección sus hermanos pequeños y los adultos. La infección y la enfermedad en las personas adultas se traduce en mayor absentismo laboral, más admisiones en los hospitales generales por diagnósticos tales como neumonía, exacerbación de enfermedad pulmonar crónica, laringotraqueítis, insuficiencia cardíaca congestiva, y aumento de la mortalidad por influenza o neumonía. En lo que concierne al virus tipo B, éste presenta una pauta de aparición semejante, aunque no se advierte un incremento de la mortalidad.

Si bien la duración de la epidemia suele ser de cinco a seis semanas, el virus está presente en la comunidad durante un número variable de semanas antes y después del periodo epidémico. Durante la fase epidémica, la duración de un brote en cada subgrupo de la población puede ser limitada, esto es, no mayor de dos semanas en un grupo cerrado.

**Figura 13.** Correlación de los índices no virológicos de la epidemia y el número de aislamientos del virus A/Victoria cada semana, Houston, Texas, Estados Unidos, 1976.



En un brote típico, como el mostrado en la Figura 13, el número de aislamientos se incrementa rápidamente y alcanza un pico a las dos o tres semanas, lo que se correlaciona con el aumento en el número de casos tipo influenza. Luego, el número de aislamientos disminuye rápidamente en las dos a tres semanas siguientes, y sólo escasos aislamientos pueden obtenerse en las semanas siguientes. Después, misteriosamente, los virus de la influenza casi nunca son nuevamente aislados durante el resto del año.

**Tabla 4.** Mes de actividad pico de influenza en Estados Unidos durante 31 temporadas

Mes de la actividad pico de influenza durante 31 temporadas en Estados Unidos, 1976-2006							
Característica	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May
Número (%) de años con actividad pico de influenza	1 (3)	4 (13)	6 (19)	14 (45)	4 (13)	1 (3)	1 (3)

El mes de actividad pico fue definido como el mes con el porcentaje más alto de especímenes respiratorios positivos para virus de la influenza. Los datos de laboratorio fueron proporcionados por los laboratorios colaborativos de la OMS en Estados Unidos (CDC, National Center for Immunization and Respiratory Diseases). <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5606a1.htm>

Los brotes de influenza ocurren en diferentes patrones estacionales, dependiendo de la región del mundo de la que estemos hablando. En los países tropicales, los virus de la influenza pueden ser aislados durante todo el año, pero las epidemias suelen estar en relación con los cambios en los patrones climáticos. Sin embargo, en los climas templados, sólo escasos aislamientos de influenza pueden ser obtenidos en las semanas previas al brote epidémico.

Las epidemias de influenza ocurren casi exclusivamente en los meses de invierno (diciembre a abril) en el hemisferio norte (ver Tabla 4), y sólo en raras ocasiones ocurren infecciones en otras épocas el año. Si una nueva cepa viral tiene un mapa antigénico significativamente diferente al del virus que circuló previamente, entonces puede encontrarse brotes tan tempranos como, por ejemplo, durante el mes de octubre. Así mismo, hay ocasiones en que el pico del brote de influenza ocurre tardíamente, hasta abril o mayo.<sup>45</sup> En el hemisferio sur, los brotes ocurren en los meses de mayo a septiembre, y pueden predecir el tipo de virus que se encontrará en el hemisferio norte durante el próximo invierno.

Dónde o cómo persiste el virus en la comunidad no se conoce. Debe existir una cadena de transmisión continua persona a persona para que el virus sobreviva. Puede detectarse cierta actividad viral en grandes centros de población durante todo el año, lo cual indica que el virus permanece endémico en la población y produce algunas infecciones subclínicas o menores.<sup>48</sup>

Las tasas de ataque son altamente variables de brote a brote. Durante las epidemias, la tasa de ataque promedio es de alrededor del 20%, pero no es inusual que en algunos grupos seleccionados pueda ser muy alta, alcanzando valores que van del 40% al 50%.<sup>48</sup>

La mortalidad producida por la influenza es un índice fidedigno del alcance de la epidemia, pero tiende a minimizar la magnitud de las epidemias por el virus tipo B, que generalmente son menos extensas, producen una enfermedad de menor severidad, y en ellas no suele haber un incremento de la mortalidad. Otra característica importante de la actividad de la influenza estacional es que conduce a un “exceso” de muertes, o “muertes ocultas”. Éstas son muertes que no son usualmente atribuidas a la influenza, aunque muchas de ellas son causadas por neumonía viral o bacteriana, secundaria a la infección por el virus de la influenza. Tomemos, por ejemplo, los caos de Inglaterra y los países bajos. En Inglaterra se ha estimado que anualmente ocurrieron entre 5,000 y 29,000 muertes en exceso, causadas por influenza, entre los años 1975 y 1990, lo que representa un número cinco veces mayor que el número de muertes atribuido a influenza en los certificados de defunción.<sup>49</sup> En los países bajos, unas 2,000 muertes anuales son atribuidas a la influenza (1.3 muertes por cada 10,000 habitantes); sin embargo, ocurren otras 2.6 muertes por 10,000 habitantes que, aunque no son atribuidas a la influenza, están directamente relacionadas con la infección inicial de influenza.<sup>50</sup>

La experiencia en cualquier año determinado refleja el interjuego entre la amplitud de la desviación antigénica del virus predominante y la disminución de la inmunidad de la población. Los tres tipos de virus de la influenza muestran desviaciones antigénicas. Sin embargo, sólo el tipo A muestra cambios antigénicos, lo cual, presuntamente, se debe a que los virus tipo B y C restringen más su variedad de hospederos. El cambio antigénico aparece en una región geográfica limitada y, con el tiempo el nuevo virus se extiende para todo el mundo por las rutas de transporte. Los virus de la influenza no parecen ser objeto de cambios antigénicos en las aves, quizá debido a su corta vida.

En países de gran extensión, por ejemplo Estados Unidos o Australia, pueden verse diferencias regionales en relación al tiempo en que ocurren los brotes e influenza. No es raro tener grandes brotes de influenza en algunas regiones, mientras que otras no muestran en lo absoluto actividad de influenza. A menudo esas comunidades que inicialmente son respetadas tienen sus brotes más tardíamente, sobre todo si el virus que ha estado circulando muestra variación antigénica significativa en relación a los virus previamente circulantes.

Por muchos años, se pensó que durante una epidemia de influenza sólo una cepa particular del virus prevalecía y que los otros virus respiratorios disminuían o incluso desaparecían de la comunidad. Actualmente, sabemos que dos cepas diferentes del mismo subtipo (por ejemplo, A/Victoria/3/75/H3N2 y A/Texas/1/77/H3N2) o que dos subtipos diferentes de influenza tipo A (H1N1 y H3N2) pueden circular simultáneamente. Mas aun, se han visto brotes simultáneos de influenza A y B, e incluso brotes de influenza A y virus sincitial respiratorio (RSV) han sido documentados. Hacia finales de la temporada de influenza 1987-1988, tres virus diferentes circularon: A/Sichuan/87/H3N2, A/Taiwan/85/H1N1, y B/Ann Harbor/86. En algunas ciudades, los tres virus pudieron ser recuperados en un mismo mes; por ejemplo, A/Taiwan/85/H1N1 apareció en una universidad, A/Sichuan/87/H3N2 causó brotes en un asilo, y B/Ann Harbor/86 estaba ocurriendo en otro asilo y en los pacientes ambulatorios vistos en una sala de emergencias, todos simultáneamente.<sup>48</sup>

En cuanto al virus de la influenza tipo C, a pesar de haber sido caracterizado desde 1947, ha habido pocos reportes en relación a sus hallazgos clínicos y epidemiológicos. Esto ha sido debido, no a su leve patogenicidad, sino más bien a las dificultades para su aislamiento.<sup>51</sup> Por mucho tiempo se pensó que el virus tipo C infectaba sólo a humanos; sin embargo, en 1983 se reportó el aislamiento de este virus en población porcina, e incluso existe evidencia que la transmisión interespecies entre humanos y cerdos ha ocurrido en la naturaleza.<sup>52,53</sup>

La infección por el virus de la influenza tipo C ocurre principalmente con un patrón epidemiológico esporádico, o bien, como brotes de enfermedad de magnitud limitada.<sup>54</sup> Sin embargo, epidemias de extensión nacional han sido reportadas en Japón. La mayoría de estas infecciones ocurre en los meses de enero a julio, un periodo de tiempo que se extiende más allá de

la temporada de influenza convencional, y coexiste con los brotes epidémicos de influenza A y B.<sup>55</sup>

El virus de la influenza tipo C afecta sobre todos a niños menores de 6 años de edad y a adultos jóvenes.<sup>54</sup> En estudios seroepidemiológicos llevados a cabo en Francia se ha demostrado que del 61% al 70% de la población se ha expuesto previamente al virus, se han encontrado las tasas más altas de seropositividad entre las personas de 16 a 30 años de edad.<sup>56</sup> Cifras similares han sido reportadas en estudios realizados en España<sup>57</sup> y Brasil.<sup>58</sup>

La diferenciación clínica entre los diferentes subtipos de influenza es muy difícil, se requieren técnicas de diagnóstico más sofisticadas, tales como cultivo viral o RT-PCR para identificar los casos específicos.<sup>59</sup> Habitualmente, la infección por el virus de la influenza tipo C suele ser de severidad leve. Pero, el virus de la influenza tipo C no se limita sólo a causar enfermedad de las vías respiratorias superiores; éste puede también causar enfermedad de vías respiratorias bajas de severidad suficiente como para requerir hospitalización, tales como bronquitis, bronquiolitis y neumonía.<sup>60,61</sup> Cerca del 20% de los niños infectados por virus de la influenza tipo C han requerido hospitalización, y de éstos, más del 70% presentan afección de vías respiratorias bajas.<sup>51</sup>

La reinfección por el virus de la influenza tipo C es un fenómeno que puede ocurrir frecuentemente, debido a que la infección no induce una inmunidad suficientemente protectora o duradera.<sup>59</sup> Los estudios genéticos realizados sugieren que la epidemiología del virus de la influenza tipo C puede caracterizarse por la presencia de muchas variantes cocirculando en un momento dado. Se han descrito seis linajes diferentes de este virus; de esta manera, la infección mixta por virus de la influenza tipo C pertenecientes a diferentes linajes daría lugar a frecuentes reordenamientos genéticos en la naturaleza, lo que resultaría en variantes virales que, de hecho, ya han ocasionado el surgimiento de brotes epidémicos.

La importancia de los virus de la influenza tipo C no ha sido bien valorada. La realización de futuros estudios clínicos y epidemiológicos ayudarán a darle su apropiado lugar a estos virus.<sup>54,60,62,63</sup>

### **Impacto socio-económico de la influenza**

En 1947, en respuesta al reconocimiento de la variación antigénica del virus de la influenza, la OMS

estableció un programa de vigilancia epidemiológica de influenza que opera a través de una red nacional y regional de centros para monitorear la actividad global de influenza. Los principales centros coordinadores están localizados en Londres, Melbourne, Atlanta y Tokyo, junto con otros 110 centros nacionales en 83 países alrededor del mundo.<sup>49</sup> La vigilancia para los brotes de influenza es más amplia que para cualquier otra enfermedad, con objeto de identificar la aparición temprana de nuevas cepas y preparar vacunas contra ellas antes de que se presente una epidemia. Esta vigilancia puede extenderse a la población de animales, en especial de aves, cerdos y equinos.

El impacto económico de los virus de influenza tipo A es significativo debido a la morbilidad que acompaña a las infecciones. Los costos económicos han sido estimados en 10 a 60 millones de dólares por millón de habitantes en países industrializados, lo que depende de la magnitud de la epidemia.

El análisis económico de las enfermedades puede ser separado en dos fases: una fase descriptiva, en la cual se estima la carga o impacto de la enfermedad; y una fase analítica, en la cual se evalúan las intervenciones y sus costos, así como las consecuencias de “remover” la carga de una enfermedad. El costo de cualquier enfermedad es la suma de los costos directos, los indirectos y los intangibles. Los costos directos resultan del uso de los recursos médicos y no médicos; para la influenza, éstos incluyen los costos asociados con el uso de los recursos para el cuidado de la salud y aquéllos que resultan de los gastos relacionados que efectúan tanto la comunidad como la persona. Los costos indirectos son aquéllos relacionados con pérdidas en la productibilidad y el ausentismo en trabajos y escuelas. Los costos intangibles se relacionan a los efectos en la calidad de vida y en el desempeño personal. La suma de estos costos individuales varía dependiendo de la edad y el estado de salud subyacente de la población de pacientes bajo consideración.<sup>50</sup>

Los costos directos relacionados a hospitalización y tratamiento médico son, obviamente, más grandes para los grupos de pacientes de alto riesgo. En términos generales, las tasas más altas de hospitalización ocurren entre los infantes menores de 1 año de edad, y entre las personas de la tercera edad, es la neumonía la causa más frecuente de hospitalización. De hecho, alrededor del 90% de las muertes reconocidas como asociadas a influenza ocurren en personas ma-

yores de 65 años de edad. Los costos directos están relacionados también con la presencia de enfermedades crónicas, las cuales incrementan tanto el tiempo de hospitalización como la tasa de muerte asociada a influenza.<sup>50</sup> Por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares y pulmonares, la diabetes mellitus o el asma pueden incrementar considerablemente la hospitalización. Asimismo, la tasa de mortalidad en cualquier grupo de edad está relacionado con la presencia o ausencia de enfermedades crónicas pre-existentes; se ha reportado que la tasa de mortalidad por influenza es 50 veces mayor en pacientes con enfermedad cardiovascular, más de cien veces mayor en pacientes con enfermedad pulmonar, y aún mayor en pacientes con dos o más condiciones mórbidas, que en adultos sanos.<sup>47-50</sup>

La infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) es otra condición crónica que debemos tener en cuenta. Hay poca información disponible en relación a la frecuencia y severidad de la influenza en personas con infección por VIH. Un estudio retrospectivo realizado entre mujeres jóvenes y de mediana edad del programa Medicaid en el estado de Tennessee, Estados Unidos, determinó que el riesgo de hospitalizaciones por problemas cardiopulmonares en mujeres con infección por VIH era más alto durante la temporada de influenza que en cualquier otra época del año. El riesgo de hospitalización fue más grande en mujeres infectadas por VIH que en mujeres con otras condiciones médicas subyacentes. En otro estudio se estimó que el riesgo de muerte relacionado con influenza era de 94 a 146 por cien mil personas con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), lo cual es muy grande si lo comparamos con el riesgo de 0.9 a 1.0 por cada cien mil personas de 25 a 54 años de edad sin SIDA, y con el 64-70 por cada cien mil personas de edad mayor de 65 años. Así pues, en personas infectadas con VIH los síntomas de la influenza pueden ser más prolongados y el riesgo de muerte se incrementa.<sup>64,65</sup>

Los costos indirectos pueden llegar a ser de hasta el 80% al 90% de los costos totales y se originan principalmente del ausentismo y pérdida de la productividad. Asimismo, hasta el 10% del total de ausencias por enfermedad en el trabajo se deben a influenza. El ausentismo a la escuela es también importante, y cuando los niños están enfermos, los padres a menudo faltan a su trabajo para cuidarlos. Todos estos factores contribuyen a los altos costos indirectos de la influenza.<sup>50</sup>

Los costos intangibles se derivan de la disminución en el estatus funcional de los pacientes y de la disminución en la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus familiares o de las personas que los cuidan. Asimismo, la alteración del estatus funcional puede disminuir la capacidad del paciente para reaccionar ante un estímulo y esto puede tener efectos adversos para la salud y la seguridad en el trabajo; se ha demostrado que incluso un cuadro leve de influenza puede disminuir los tiempos de reacción en un 20% al 40%. Los efectos adversos generales sobre la calidad de vida, con pérdida de tiempo para el esparcimiento y la inhabilidad para realizar las actividades diarias normales, son también factores importantes que no deberían ser subestimados.<sup>50</sup>

En Estados Unidos por causa de la influenza se gastan alrededor de 1 a 3 billones de dólares en costos médicos directos cada año; los costos indirectos, incluyendo la pérdida de salarios por enfermedad y la pérdida de futuros ingresos económicos por muerte, son mucho más altos, del orden de 10 a 15 billones de dólares por año.<sup>44</sup> Números similarmente altos han sido obtenidos de otros estudios realizados en Francia y Alemania.<sup>50</sup>

Si bien es cierto que, en general, se considera a la influenza como un problema de salud relativamente benigno, ésta es una enfermedad grave que mata a miles y miles de personas anualmente. Por su parte, la epidemia de gripe aviar presente en Asia es una crisis de importancia mundial. Ya hemos revisado el riesgo potencial para la humanidad de otra gran pandemia de influenza relacionada con el virus de influenza A H5N1. No se le debe mirar con descuido, sólo por el hecho de que un país esté considerado "libre" de la influenza aviar, lo que ha estado ocurriendo en países de Asia, Europa y África, con el argumento equívoco de que éste es un problema sanitario propio de esos países. El término de "libres" o "exentos" es posible que se pierda en el momento menos pensado. El virus H5N1 de la influenza aviar debe considerarse como una seria amenaza a nivel mundial que requiere de una permanente y sólida vigilancia para controlarlo y evitar su difusión a otros continentes. Por ello, todas las autoridades sanitarias del mundo hacen un constante llamado de alerta a todos los gobiernos del planeta para que presten su colaboración con el fin de evitar que la enfermedad se extienda y se pueda, en esta forma, disminuir el riesgo de una posible pandemia a muy corto plazo y/o amortiguar sus efectos.<sup>66-70</sup>

#### Referencias bibliográficas:

1. Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol* 2001;91(4):572-579.
2. García-García Juan, Ramos C. La influenza, un problema vigente de salud pública. *Salud Pública, Méx.* 2006;48(3):244-267. Disponible en: [http://scielo.unam.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342006000300009&lng=es&nrm=iso](http://scielo.unam.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342006000300009&lng=es&nrm=iso).
3. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *Lancet* 1933; i: 66-68.
4. Francis T. A new type of virus from epidemic influenza. *Science* 1940;92405-408.
5. Taylor RM. A further note on 1233 influenza C virus. *Archives of Virology* 1951;4(4):485-500.
6. Hirst GK. The agglutination of red cells by allantoic fluid of chicks embryos infected with influenza virus. *Science.* 1941;94(2427):22-23.
7. Potter CW. Influenza. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD. *Principles and practice of clinical virology*, 5th edition. John Wiley & Sons, LTD 2004:271-297.
8. Palese P. Influenza: old and new threats. *Nat Med.* 2004;10(12 Suppl):S82-7.
9. Glezen WP. Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiol. Rev.* 1996;18(1):64-76.
10. Kawaoka Y, Yamnikova S, Chambers TM, Lvov DK, Webster RG. Molecular characterization of a new hemagglutinin subtype H14 of influenza virus A. *Virology* 1990;179:759-767.
11. Röhm C, Zhou N, Suss J, Mackenzie J, Webster RG. Characterization of a novel influenza hemagglutinin, H15. Criteria for determination of influenza subtypes. *Virology* 1996;217:508-516.
12. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith DR et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005;79:2814-2822.
13. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56(1):152-79.
14. Webster RG. Influenza: An Emerging Disease. *Emerg Infect Dis* 1998;4(3):436-41.
15. Crawford PC, Dubovi EJ, Castleman WL, Stephenson I, Gibbs EP, Chen L, Smith C, Hill RC, Ferro P, Pompey J, Bright RA, Medina MJ, Johnson CM, Olsen CW, Cox NJ, Klimov AI, Katz JM, Donis RO. Transmission of equine influenza virus to dogs. *Science.* 2005;310(5747):482-5.
16. Suarez DL. Evolution of avian influenza viruses. *Vet Microbiol* 2000;74(1-2):15-27.
17. Reina J, Ortiz de Lejarazu R. Mecanismos de patogenicidad y adaptabilidad humana de las cepas gripales aviarias A (H5N1). *Rev Esp Quimioterap* 2005;18(4):273-280.
18. Normile D. Are Wild Birds to Blame? *Science* 2005;310(5747):426-8.
19. Lovell C. Are migratory wild birds being unfairly blamed? *Poultry world* 2007;161(1):26-7.
20. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999;354:916-17.
21. Horimoto T, Rivera E, Pearson J, Senne D, Krauss S, Kawaoka Y, Webster RG. Origin and molecular changes associated with emergence of a highly pathogenic H5N2 influenza virus in Mexico. *Virology.* 1995;213(1):223-30.
22. Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, Perdue M, Swayne D, Bender C, Huang J, Hemphill M, Rowe T, Shaw M, Xu X, Fukuda K, Cox N. Characterization of an Avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 1998;279:393-6.



23. World Health Organization. Avian influenza Fac. sheet. Weekly epidemiological record 2006;81(14):129-36.
24. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM, Ng TK, Chan KH, Lai ST, Lim WL, et al.: Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004;363: 617-619.
25. World Health Organization: Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1) Reported to WHO. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2009\\_01\\_19/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_01_19/en/index.html)
26. Kurtz J, Manvell RJ, Banks J: Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet* 1996;348:901-902.
27. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, Orr WK, Shortridge KF: Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999;354:916-917.
28. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, van der Nat H, Vennema H, Meijer A, van Steenberghe J, Fouchier R, Osterhaus A, Bosman A: Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004;363:587-593.
29. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, Tsang DN, Que TL, Shortridge KF, Cheung PT, To WK, Ho ET, Sung R, Cheng AF: Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:467-471.
30. Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, Luong TS, Pham PM, Nguyen VC, Pham TS, Vo CD, Le TQ, Ngo TT, et al.: Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004;350:1179-1188.
31. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaowarakul W, Chunsuthiwat S, Sawanpanyalert P, Kijphati R, Lochindarat S, Srisan P, Suwan P, Osotthanakorn Y, et al.: Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11: 201-209.
32. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, Vo MH, Tran TT, Nguyen BH, Beld M, Le TP, Truong HK, Nguyen VV, et al.: Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005;352:686-691.
33. Katz JM, Lim W, Bridges CB, Rowe T, Hu-Primmer J, Lu X, Abernathy RA, Clarke M, Conn L, Kwong H, et al.: Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *J Infect Dis* 1999, 180:1763-1770.
34. Buxton Bridges C, Katz JM, Seto WH, Chan PK, Tsang D, Ho W, Mak KH, Lim W, Tam JS, Clarke M, et al.: Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis* 2000, 181:344-348.
35. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, Uiprasertkul M, Boonnak K, Pittayawonganon C, Cox NJ, et al.: Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005, 352:333-340.
36. Liem NT, Lim W, World Health Organization International Avian Influenza Investigation Team, Vietnam: Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005, 11:210-215.
37. Avian Influenza, human (09): Indonesia, Archive number 20070111.0133 [www.promedmail.org/pls/promed].
38. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE et al. Initial genetic characterisation of the 1918 Spanish influenza virus. *Science* 1997;275:1793-1796.
39. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005;437,889-893.
40. Russell CJ, Webster RG. The genesis of a pandemic influenza virus. *Cell* 2005;123(3):368-71.
41. Lamb RA, Jackson D. Extinct 1918 virus comes alive. *Nat Med* 2005;11(11):1154-6.
42. Kobasa D, Takada A, Shinya K, Hatta M, Halfmann P, Theiriault S, Suzuki H, Nishimura H, Mitamura K, Sugaya N, Usui T, Murata T, Maeda Y, Watanabe S, Suresh M, Suzuki T, Suzuki Y, Feldmann H, Kawaoka Y. Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus. *Nature* 2004;431(7009):703-7.
43. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solorzano A, Swayne DE, Cox NJ, Katz JM, Taubenberger JK, Palese, P, Garcia-Sastre A. (2005). *Science* 2005; 310:77-80.
44. Waltz E. Pandemic prevention schemes threaten diversity, experts warn. *Nat Med* 2006;12(6):598.
45. Prevention and Control of Influenza . Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR* 2007;56(RR06) :1-54. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5606a1.htm>
46. World Health Organization. Acute respiratory infections. Influenza. Disponible en: [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/ari/en/](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/)
47. Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Eng J Med* 1978;298(11):587-92.
48. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR* 2007;56(RR06) :1-54. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5606a1.htm>
49. Betts RF. Influenza Virus. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition, Churchill Livingstone Inc 1995:1546-67.
50. Zambon MC. Epidemiology and pathogenesis of influenza. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 44: 3-9.
51. Calvo C, García-García ML, Centeno M, Pérez-Breña P, Casas I. Influenza C virus infection in children, Spain. *Emerg Infect Dis* 2006;12(10):1621-2.
52. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:441-6.
53. Guo YJ, Jin FG, Wang P, Wang M, Zhu JM. Isolation of influenza C virus from pigs and experimental infection of pigs with influenza C virus. *J Gen Virol* 1983;64 (Pt 1):177-82.
54. Kimuraa H, Abikoa C, Penga G, Murakia Y, Sugawaraa K, Hongoa S, Kitameb F, Mizutac K, Numazakic Y, Suzukic H, Nakamuraa K. Interspecies transmission of influenza C virus between humans and pigs. *Virus Research* 1997;48(1):71-79.
55. Matsuzaki Y, Sugawara K, Mizuta K, Tsuchiya E, Muraki Y, Hongo S, Suzuki H, Nakamura K. Antigenic and genetic characterization of influenza C viruses which caused two outbreaks in Yamagata City, Japan, in 1996 and 1998. *J Clin Microbiol* 2002;40(2):422-429.
56. Matsuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, Shoji M, Itagaki T, Sakamoto M, Kitaoka S, Mizuta K, Nishimura H. Clinical features of influenza C virus infection in children. *J Infect Dis* 2006;193(9):1229-35.
57. Manuguerra JC, Hannoun C, Aymard M. Influenza C virus infection in France. *J Infect* 1992;24:91-9.
58. Manuguerra JC, Hannoun C, Saenz MC, Villar E, Cabezas JA. Sero-epidemiological survey of influenza C virus in Spain. *European Journal of Epidemiology* 1994;10:91-4.
59. Greenbaum E, Morag A, Zakay-Rones Z. Isolation of Influenza C Virus during an Outbreak of Influenza A and B Viruses. *J Clin Microbiol* 1998;36(5):1441-1442.
60. Matsuzaki Y, Abiko C, Mizuta K, Sugawara K, Takashita E, Muraki Y, Suzuki H, Mikawa M, Shimada S, Sato K, Kuzuya M, Takao S, Wakatsuki K, Itagaki T, Hongo S, Nishimura H. A nationwide

- epidemic of influenza C virus infection in Japan in 2004. *J Clin Microbiol* 2007;45(3):783-8.
61. Matsuzaki Y, Mizuta K, Sugawara K, Tsuchiya E, Muraki Y, Hongo S, Suzuki H, Nishimura H. Frequent reassortment among influenza C viruses. *J Virol* 2003;77(2):871-81.
62. Motta FC, Luiz MO, Couceiro JNSS. Serological analysis reveals circulation of influenza C viruses, Brazil. *Rev Saúde Pública* 1000;34(2):204-5.
63. Peng G, Hongo S, Kimura H, Muraki Y, Sugawara K, Kitame F, Numazaki Y, Suzuki H, Nakamura K. Frequent occurrence of genetic reassortment between influenza C virus strains in nature. *J Gen Virol* 1996;77 (Pt 7):1489-92.
64. Szucs T. The socio-economic burden of influenza. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;44:11-45.
65. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Griffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged Women. *JAMA* 1999;281(10):901-7.
66. World POPClock Projection. <http://www.census.gov/ipc/www/popclockworld.html>
67. Osterholm MT. En previsión de la próxima pandemia. *Salud Pública de México* 2006;48(3):279-85.
68. Ramos C. La influenza, una oportunidad para la prevención y el control. *Salud Pública de México* 2005;47(6):294-5.
69. Mateo P. La influenza aviar podría matar 150 millones de personas. V Congreso de Avicultura que se celebró en La Habana del 11 al 13 de marzo de 2006. <http://www.iaa.cu/congreso/pilar.htm>
70. Navarro D. OMS: Una pandemia de gripe aviar podría matar a 150 millones. <http://axxon.com.ar/not/155/c-1550006.htm>

---

Correspondencia:  
Dr. Adrián Valle de la O.  
Email: [adrianvalle@usa.net](mailto:adrianvalle@usa.net)

# PCR tecnología al servicio de la investigación y la clínica

- Dra. Marlid Cruz Ramos<sup>1</sup>
- Dr. Alberto López Reyes<sup>2</sup>
- Dr. Jesús Santos Guzmán<sup>3</sup>

La biología molecular es una de las ramas más progresistas de la ciencia, ya que en los últimos 20 años se ha observado una revolución en el campo de la genética humana. El conocimiento aportado por esta rama de la ciencia ha dejado de ser exclusiva de los biólogos o químicos y se ha convertido en fundamento de muchas ramas de la medicina (oncología, citología, bioquímica, genética, inmunología, entre otras), lo cual ha permitido integrar el conocimiento y llevarlo a la aplicación clínica.

Esta nueva tecnología ha renovado, en gran medida, no sólo el concepto de diagnóstico, sino el de terapéutica de un número cada vez mayor de enfermedades, cuyos mecanismos etiopatogénicos y bioquímicos se descubren día a día en las secuencias del DNA de genes específicos.

La aplicación de esta tecnología no sólo descubre la base de enfermedades hereditarias sino también permite la localización del agente causal químico, mecánico, bacteriano, fúngico o viral, y más aun permite identificar asociaciones multifactoriales que producen patrones de enfermedad, tales como el cáncer, la diabetes, la esclerosis múltiple, la cirrosis hepática, entre otras.

Conocer la secuencia genética específica del agente patógeno, así como el defecto genético específico, permite obtener un diagnóstico definitivo y rápido de un proceso. El proceso científico del nuevo conocimiento se ha basado desde hace muchos años en modelos *in vitro* o modelos animales de las enfermedades, sobre los cuales se puedan generar experimentos y establecer la pauta de una terapéutica más precisa, y de esta manera extrapolar la información a los modelos humanos. En la actualidad, el diagnóstico por biología molecular permite avanzar en el co-

nocimiento de la enfermedad o práctica terapéutica de forma más rápida, precisa y sencilla.

Se considera como otro logro moderno, la secuenciación completa del genoma humano<sup>1</sup> (se conoce la secuencia de ácidos nucleicos de cada gen de cada cromosoma humano), que ha supuesto un cambio trascendental en la manera de entender, investigar y abordar el tratamiento de múltiples enfermedades, entre las que destacan las enfermedades crónico degenerativas, en las que se pueden incluir al cáncer, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares que son las principales causas de muerte a nivel mundial; por lo que un diagnóstico temprano y oportuno son de suma importancia para disminuir la morbilidad y la mortalidad de estas enfermedades que causan millones de muertes al año.

Desde el descubrimiento de la estructura del DNA, en 1953 por Watson y Crick<sup>2</sup> a la fecha, han surgido una gran variedad de técnicas para estudiar las variaciones del DNA (polimorfismos), así como la manera en que se expresan mediante el estudio del RNA.<sup>1</sup> La gran mayoría de estas tecnologías tienen su base en la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) descrita por Kerry Mullis en 1980,<sup>3</sup> y que curiosamente tuvo su inspiración en una escena de la película "Fantasía" donde mágicamente se duplican las escobas.

La magia de la duplicación del DNA no era tan sencilla, se requería de mayor ingenio para poder duplicar el DNA, por lo cual recurrió a buscar en hábitat de ambientes extremos una DNA polimerasa que resistiera las altas temperaturas necesarias para la desnaturalización inicial del DNA. Nuevamente, la majestuosidad de un escenario mágico lo llevó al Parque Yellowstone, en donde aisló la DNA polimerasa del microorganismo *thermus acuaticus*, que resistía las altas temperaturas necesarias para completar la PCR.<sup>4</sup>

1, 2, 3 Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey, Maestría en Ciencias Médicas y Biotecnología del Tecnológico de Monterrey. Cátedra de Terapia Celular y Medicina Regenerativa.

En la técnica de Reacción de Cadenas con Polimerasa (PCR)<sup>5</sup> se introduce una enzima de restricción que seccione el ADN en sitios particulares o que introduzca una mutación base en particular (*quick time PCR*), y luego se producen millones de copias de esos segmentos, lo que los hace detectables con los instrumentos actuales.

Así pues, la PCR permite amplificar fragmentos de DNA a partir de muestras muy pequeñas para poder utilizarlas en el diagnóstico de enfermedades, en el estudio de poblaciones, no sólo humano sino también de las diferentes especies. Al principio este avance era limitado, ya que los equipos necesarios eran lentos y la visualización era complicada. En la actualidad, la PCR tomó un giro, y a través de marcajes fluorescentes se puede visualizar en tiempo real la duplicación del ácido nucleico, lo cual ha dado un giro de carácter cualitativo a cuantitativo, de esta manera se puede saber el número de copias de un virus infectante, el nivel de expresión de oncogén, el nivel de expresión de las citocromo p450 y su asociación como metabolizador rápido o lento a fármacos, entre otros.

Pero la tecnología en su carácter insaciable no sólo ha llegado ahí, en la actualidad la Nano-PCR termina de completar el circo mágico del que iniciara el Dr. Mullis hace mas de 25 años, ya que permite amplificar fragmentos de DNA a partir de una sola célula. Así pues, acoplado a esta tecnología, la secuenciación juega un papel clave en las identificaciones de genes asociados o responsables a ciertas enfermedades, lo que permite detectar cambios en la secuencia del DNA –mejor conocidos como mutaciones–, que pueden representar un polimorfismo o si el cambio es de un solo nucleótido.

Los cambios genéticos que se presentan en las células tumorales son una base ideal para el empleo de la biología molecular, ya que permite la identificación y caracterización de la enfermedad.

Así, el cáncer comprende una gran cantidad de padecimientos, todos relacionados entre sí porque en su origen subyace la alteración de un conjunto de genes particulares cuyos productos cumplen con funciones vitales, entre las que destacan la proliferación, la diferenciación celular y la apoptosis. Los principales genes que se encuentran en el origen de la mayoría de los tumores son los oncogenes y los genes supresores de tumores. Los cambios genéticos que se presentan en las células tumorales son una base ideal para el

empleo de la biología molecular, ya que permite la identificación y caracterización de la enfermedad mediante el empleo de la PCR.

Otras técnicas permiten la manipulación del ADN, su secuenciación,<sup>6</sup> clonación,<sup>7</sup> construcción de bibliotecas (de fragmentos de ADN), síntesis de cADN por el método de PCR usando transcriptasa reversa (Real Time-PCR),<sup>8</sup> micro-arreglos.<sup>9</sup>

### Reacción en Cadena de la Polimerasa

A mas de dos décadas de su invención, la PCR sigue siendo la base de las herramientas de diagnóstico, ya que permite la amplificación de ADN y RNA. Para poder lograr dicha amplificación hay que tomar en cuenta la repetición de tres pasos importantes que son repetidos entre 30 y 50 veces (ciclos) en termocicladores, equipos diseñados para subir la temperatura a muy altas velocidades.

**Desnaturalización:** En este paso inicial el termociclador alcanza los 90°C que permiten que se separen las dos cadenas de nucleótidos que conforman el DNA. Una vez separadas, los iniciadores (primers o cebadores) podrán unirse. El tiempo de exposición para la desnaturalización es crítico, ya que dependerá del contenido de guanina-citocina (G-C), a mayor contenido de G-C el tiempo será mayor, pero no se debe exceder, pues la actividad de la polimerasa encargada de la amplificación puede disminuir.

**Alineamiento:** Toda polimerasa requiere de una doble cadena para su actividad, por lo que se requiere el acoplamiento de los primers al DNA molde, así mismo la exposición de un grupo OH libre en la región 3´ del primer para que se pueda elongar el fragmento. Existe un primer en dirección 5´ o sentido que es complementario a la secuencia 5´ de la región del DNA molde a amplificar y un primer 3´o antisentido en la cadena opuesta. La temperatura específica para el alineamiento de los primers está determinado por la composición de las bases, y generalmente oscila entre los 50 y 60°C, y el tiempo varía dependiendo el fragmento del iniciador.

**Extensión:** Este es el paso donde la polimerasa selecciona sólo los fragmentos donde se encuentran apareados los primers con el DNA molde, su direccionamiento siempre será en dirección 5´ à 3´. La temperatura que se utiliza es alta, aproximadamente 72°C, necesaria para evitar la amplificación de fragmentos inespecíficos; entre más alta es la temperatura, la asringencia de la reacción es mayor, la velocidad pro-

medio es de 1000 nucleótidos cad. Para evidenciar los productos de la amplificación es bueno cerciorarse que todos los productos estén bien apareados, por lo cual se requiere de una extensión final de 5 min a 72°C. El proceso completo de la PCR tiene un tiempo aproximado de 3 horas.

Esta amplificación *in vitro* requiere de todos los sustratos que se podrían necesitar para una duplicación de DNA, los desoxinucleótidos, la taq-polimerasa, el buffer con pH óptimo para el desempeño de la enzima, así como una concentración específica de magnesio son cruciales para poder desarrollar una PCR de manera adecuada.

Para poder visualizar los fragmentos amplificados es importante mencionar la técnica de separación de una electroforesis en la que la fase sólida está comprendida por un gel de agarosa, el cual tendrá una concentración dependiendo del fragmento amplificado, y para que éste pueda ser visualizado se emplea un agente revelador intercalante, que puede ser bromuro de etilo, naranja de acridina, y uno menos tóxico: el Syber Green.

Con el descubrimiento de los retro-virus se rompe el dogma de la biología molecular que dirigía de manera unidireccional la síntesis de RNA a partir de DNA, ahora unos seres diminutos podían generar DNA a partir del RNA, y este complejo proceso pudo ser aplicado a la PCR para poder cuantificar el nivel de expresión de ciertos genes. El DNA generado a partir de RNA se le conoce como copia de cDNA. De esta manera, sería posible relacionar incrementos o decrementos de la expresión de ciertos genes con ciertas patologías. Para poder lograr esto se requerían de sistemas de detección más sensibles y específicos que sólo fueron posibles de acoplar en lo que se conoce como PCR tiempo real.

### PCR-tiempo real

Esta tecnología tiene su principio en la PCR convencional, pero ahora ya no se requiere de la electroforesis para visualizar los fragmentos, ya que se utiliza una marca fluorescente que puede ser detectada por los modernos termocicladores, los cuales cuentan con un sistema de fluorimetría integrado que permite detectar marcas fluorescentes, así como sondas marcadas unidas a los primers serán detectadas en cada ciclo de la amplificación y se verá en tiempo real el incremento en la fluorescencia, la cual se relacionará con el incremento del segmento amplificado. Esta

tecnología, ahora tan sensible y específica, permite ya no sólo hacer un estudio cualitativo sino un estudio cuantitativo, y así poder entregar un resultado en cuestión de minutos.

### Aplicaciones

La PCR es una técnica sumamente versátil que abarca desde el estudio de la evolución hasta la clínica aplicada en una infinidad de áreas. Tienen su base en el estudio de enfermedades genéticas, así como su empleo en el área forense, porque se puede utilizar la huella genética de un sospechoso para incriminarlo o exonerarlo de algún delito.

En la microbiología, la PCR permite identificar a un agente infeccioso independientemente de su respuesta serológica, se puede detectar el genotipo del patógeno y su susceptibilidad a antibióticos, y con ello reducir el diagnóstico de 48 hrs a 8 hrs. La detección e identificación de la variante génica del VPH responsable de las neoplasias cervicales, el VHC responsable de la cirrosis hepática y el genotipo del virus del dengue hemorrágico pueden ser detectados mediante la PCR.<sup>10</sup>

En el diagnóstico de enfermedades oncológicas permite identificar alteraciones en los oncogenes y en los genes supresores de tumores involucrados en las neoplasias, mediante esta técnica es posible detectar una sola célula mutada en  $1 \times 10^6$  células, ésta es la mayor sensibilidad alcanzada. Mediante la PCR pueden ser detectadas mutaciones de P53, gen supresor involucrado en el mantenimiento de la homeostasis de la célula. Los genes Her2 en cáncer de mama son marcadores diagnósticos de la enfermedad, los genes Ras involucrados en los tumores sólidos. El incremento del Antígeno de Proliferación Nuclear de la Célula (PCNA) y la proliferación celular incontrolada de células neoplásicas pueden ser identificados, entre otros genes asociados a tumores.<sup>11</sup>

Esta tecnología da la posibilidad de conocer e identificar genes relacionados con enfermedades o con el metabolismo de fármacos. Brinda la capacidad de tener selectividad y alta precisión clínica e incluso detectar sustancias a nivel de nanogramos o picogramos, cuando las tecnologías analíticas anteriores median en el plano de miligramos o microgramos. El PCR y otras técnicas de la biología molecular marcan hoy en día un parteaguas en la práctica médica y científica, tal como lo hicieron los rayos X o los antibióticos unas cuantas décadas atrás.

**Referencias bibliográficas:**

1. Robert Olby; (2003) "Quiet debut for the double helix" *Nature* 421 (January 23): 402-405.
2. Watson, J. D. & Crick, F. H. C. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171, 737-738 (1953).
3. Saiki, RK; Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA (1988). Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 239: 487-91.
4. Chien, A; Edgar DB, and Trela JM. Deoxyribonucleic acid polymerase from the extreme thermophile *Thermus aquaticus*. *J. Bact.* 127 (3): 1550-1557.
5. Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. 1986. *Biotechnology*. 1992;24:17-27.
6. Lander, Eric S.; HGP consortium (2001-02-15). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409 (6822): 860-921.
7. Copeland NG, Jenkins NA, Court DL. Recombineering: a powerful new tool for mouse functional genomics. *Nat Rev Genet.* 2001 Oct;2(10):769-79.
8. Nolan T, Hands RE, Bustin SA (2006). Quantification of mRNA using real-time RT-PCR. *Nat. Protoc.* 1: 1559-1582.
9. Churchill GA (2002). Fundamentals of experimental design for cDNA microarrays. *Nature genetics supplement* 32: 490.
10. Yang S, Rothman RE. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *Lancet Infect Dis.* 2004 Jun; 4(6):337-48. Links.
11. Ochman H, Gerber AS, Hartl DL (1988). Genetic applications of an inverse polymerase chain reaction. *Genetics* 120: 621-623.

---

Correspondencia:  
Dr. Jesús Santos Guzmán  
Email: jsg@itesm.mx

# Correlación ultrasonográfica y anatomopatológica en pacientes sometidos a apendicectomía por diagnóstico clínico de apendicitis aguda: estudio retrospectivo en adultos

- Dr. Luis Gerardo Rodríguez Castañeda<sup>1</sup>
- Dr. Luis Enrique Salgado Cruz<sup>2</sup>
- Dr. Óscar Villegas Cabello<sup>3</sup>
- Dr. J. Antonio Díaz Elizondo<sup>4</sup>
- Dr. Román González Ruvalcaba<sup>5</sup>
- Dr. Salvador Alonso Villarreal González<sup>6</sup>

## Antecedentes

La apendicitis aguda, descrita desde 1581 y reconocida como una entidad quirúrgica desde finales del siglo XIX, es el procedimiento quirúrgico de emergencia más realizado por el cirujano en el mundo occidental.<sup>1</sup>

Por la gran variedad en su presentación clínica, la apendicitis aguda es un problema diagnóstico común, pero difícil. La certeza del examen físico ha sido reportada en rangos del 71% al 97%, y varía ampliamente dependiendo de la experiencia del cirujano.<sup>2,3</sup>

Tradicionalmente se ha aceptado una tasa del 20% de hallazgos negativos durante la apendicectomía, así como en la apendicectomía incidental. La tasa de apendicectomía negativa es reportada entre el 20 y 30%.<sup>4</sup>

A través de los años se ha intentado encontrar herramientas diagnósticas que eviten el someter a los pacientes al riesgo de una cirugía. Desde 1986, se ha utilizado el ultrasonido abdominal con el método de compresión graduada con la finalidad de reducir la tasa de apendicectomías negativas y mejorar la sensibilidad del diagnóstico, el cual en estudios prospectivos se ha reportado con sensibilidad del 77 al 89% y especificidad del 94 al 96%.<sup>5-7</sup>

Otros estudios retrospectivos y multicéntricos<sup>8</sup> han reportado sensibilidad de 21.5%, especificidad de 80.1%, valor predictivo positivo (VPP) de 95.6% y valor predictivo negativo (VPN) de 9.8%.

El ultrasonido (US) sugiere apendicitis cuando el diámetro del apéndice es mayor a 6 mm (sensibilidad, 98%; y especificidad, 98%) y hay presencia de líquido peri-apendicular. Los hallazgos típicos son estructura tubular, ciega, oval, no compresible (sensibilidad, 96%; especificidad, 98%), con lumen anecóico centrado por mucosa ecogénica y una zona de ecos disminuida adyacente al ciego (sensibilidad, 98%; especificidad, 91%).<sup>9,10</sup>

Las ventajas inherentes son las siguientes: ser relativamente de costo bajo, rápido, no invasivo, libre de radiación y dinámico, no se necesita preparación del paciente. La desventaja es que es altamente operador-dependiente, por lo que se requiere un alto grado de experiencia y habilidad.<sup>11</sup>

El propósito de este estudio es identificar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del ultrasonido abdominal, y la comparación del examen físico y laboratorio en el diagnóstico de apendicitis aguda.

## Métodos

Realizamos una revisión retrospectiva, transversal, observacional y descriptiva de información recolectada prospectivamente del expediente clínico de pacientes ingresados con diagnóstico clínico y parac clínico de apendicitis aguda en el Servicio de Cirugía General del Hospital San José Tec de Monterrey en el período de marzo del 2004 a marzo del 2005.

1, 2 Residente de Cirugía General del Programa Multicéntrico de Especialidades del Tecnológico de Monterrey – SSNL.  
3, 4, 5, 6 Profesores titulares en la Cátedra de Cirugía General de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

La información recolectada incluye datos demográficos, pre-operatorios (horas con dolor abdominal, fiebre, tipo de dolor abdominal, signos de irritación peritoneal, leucocitosis, resultado de US preoperatorio), hallazgos intraoperatorios (abordaje, hallazgos, tiempo quirúrgico, sangrado estimado, incidentes, accidentes y complicaciones) y post-operatorios (complicaciones, estancia hospitalaria, resultado anatómo-patológico).

La evaluación clínica de los pacientes se realizó por médicos residentes y adscritos al Departamento de Cirugía del hospital. La decisión de realizar o no apendicectomía, así como la vía (abierta o laparoscópica) en pacientes con sospecha clínica de apendicitis aguda fue tomada por el médico adscrito al paciente.

### Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes sometidos a apendicectomía, ya sea por vía abierta o laparoscópica, en los cuales se les realizó el ultrasonido abdominal como parte de su evaluación preoperatoria.

### Criterios de exclusión

Se excluyeron pacientes a los que no se les realizó ultrasonido preoperatorio, así como a pacientes menores de 14 años.

### Definiciones

Todos los sonogramas abdominales los realizaron e interpretaron médicos residentes y adscritos al Departamento de Radiología del Hospital San José Tec de Monterrey. Los exámenes se realizaron con la unidad LOGIC 400 (General Electric) utilizando transductores de 3.5 y 7 MHz. Todos los radiólogos utilizaron la técnica de compresión graduada. Se definió como diagnóstico ultrasonográfico de apendicitis aguda la presencia de estructura tubular, no compresible, sin peristalsis, con diámetro transversal de 6 mm, doble halo ecolucido, localizada adyacente al ciego.

De todos los pacientes que se sometieron a apendicectomía, los hallazgos ultrasonográficos se compararon con el reporte de patología como el estándar de oro. El análisis se realizó por médicos residentes y adscritos al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital San José Tec de Monterrey.

Se definió como diagnóstico histopatológico de apendicitis aguda la presencia de infiltrado de polimorfonucleares en la capa muscular del apéndice cecal.

Se calcularon sensibilidad (Sn), especificidad (Sp), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de ultrasonido en la detección de apendicitis aguda. Las variables no paramétricas se analizaron utilizando la prueba de Chi Cuadrada y Mann-Whitney-Wilcoxon para evaluar la diferencia en las medianas e intervalos de confianza.

### Resultados

De los 104 pacientes identificados con diagnóstico preoperatorio clínico y para-clínico de apendicitis aguda, se excluyeron 32 pacientes a los que no se les realizó ultrasonido preoperatorio. La Tabla 1 demuestra los datos demográficos de la población de estudio.

Tabla 1. Datos demográficos de la población en estudio

Parámetro	Valor
Total	72
Masculino	36
Femenino	36
Edad (años)	
Rango	14-56
Media	30.57

De los 72 pacientes con diagnóstico preoperatorio de apendicitis aguda, se sometieron todos a apendicectomía. En el 72.22% (n = 54) se utilizó el abordaje laparoscópico.

En la exploración inicial, 89% de los pacientes se presentó con anorexia; el 86% (n=62), con dolor localizado en cuadrante inferior derecho; 72% (n=52), con signos de irritación peritoneal; 25% (n=18), con fiebre mayor a 38° C; y 21% (n=15), con dolor abdominal difuso. El promedio de leucocitos en sangre fue de 13.48<sup>10</sup>/L (12.25 a 14.72 IC 95%).

Se analizó la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de fiebre, dolor abdominal inespecífico, dolor localizado en fosa iliaca derecha, signos de irritación peritoneal y leucocitosis. (Ver Tabla 2).



**Tabla 2.** Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de parámetros clínicos y de laboratorio en el diagnóstico de apendicitis aguda

Parámetro estadístico	Fiebre	Dolor abdominal inespecífico	Dolor localizado FID	Signos irritación peritoneal	Leucocitosis
Sensibilidad (%)	25	22	85	73	83
Especificidad (%)	77	85	8	31	46
Valor predictivo positivo (%)	83	87	80	83	88
Valor predictivo negativo (%)	19	19	10	20	29

En 54 casos el ultrasonido se reportó como positivo para apendicitis aguda; de éstos, en 48 se correlacionó con el reporte de patología (verdaderos positivos), mientras que 6 no tuvieron apendicitis aguda en el estudio histopatológico (falsos positivos).

En 18 casos el ultrasonido se reportó como negativo para apendicitis aguda; de éstos, en 7 se determinó mediante patología que no tenían apendicitis aguda (verdaderos negativos), mientras que en 11 pacientes el resultado fue positivo, corroborado por patología (falsos negativos).

La sensibilidad del ultrasonido para apendicitis aguda en este estudio fue de 81.35%, con una especificidad de 53.84%. El valor predictivo positivo fue de 88.88% con un valor predictivo negativo de 38.88%. (Ver Tabla 3).

**Tabla 3.** Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del ultrasonido abdominal en el diagnóstico de apendicitis aguda

Parámetro estadístico	US abdomen
Sensibilidad (%)	81
Especificidad (%)	54
Valor predictivo positivo (%)	89
Valor predictivo negativo (%)	39

No se encontró diferencia significativa en horas de evolución con el dolor abdominal, fiebre, dolor abdominal inespecífico, dolor abdominal localizado en fosa iliaca derecha ni signos de irritación peritoneal entre pacientes con apendicitis aguda *versus* pacientes con apendicectomía negativa (ver Tabla 4). Sin embargo, se encontró diferencia significativa en leucocitosis. La leucocitosis tuvo mayor significado estadístico cuando se encontró por arriba de  $13^{10}/$  ( $p < 0.05$ ) (ver Tabla 5).

## Discusión

La sensibilidad y el valor predictivo positivo son comparables a estudios previamente reportados.<sup>5,12,13</sup> La especificidad y el valor predictivo negativo resultaron bajos en este estudio (54% y 39%). Si bien cabe aclarar que este valor predictivo negativo de 39% es favorecido por ser una población seleccionada de pacientes con diagnóstico confirmado de apendicitis aguda. Se ha reportado que la obesidad y la presencia de gas intestinal disminuye la especificidad del ultrasonido. Sin embargo, no se encontró diferencia significativa en Sn, Sp, VPP, VPN al compararse con pacientes con índice de masa corporal  $>$  de 25 *versus* pacientes con índices por debajo de 25 ( $p > 0.05$ ).

Aun así, la especificidad y el valor predictivo negativo fue mayor significativamente para el ultrasonido en comparación con el dolor localizado en fosa iliaca derecha y los signos de irritación peritoneal ( $p < 0.05$ ) (ver Tabla 6). La baja especificidad de los signos clínicos puede ser resultado de la variedad de médicos que hicieron las exploraciones, ya que incluía desde residentes de primer año hasta residentes de 5º año y cirujanos adscritos.

El ultrasonido de abdomen y la leucocitosis tuvieron los porcentajes más altos de sensibilidad y valor predictivo positivo. No hubo diferencia significativa en Sn, Sp, VPP, VPN cuando se comparó el ultrasonido contra la cuenta leucocitaria ( $p > 0.05$ ).

Los pacientes con ultrasonido positivo y apendicectomía negativa (falsos positivos) tuvieron significativamente más dolor en la fosa iliaca derecha durante la evaluación clínica, que aquéllos que tuvieron ultrasonido positivo y apendicitis aguda ( $p = 0.005$ ) (ver Tabla 7). La sensibilidad y especificidad del ultrasonido disminuye en pacientes con apendicitis perforada o plastrón inflamatorio con asas de intestino delgado.<sup>14</sup> De los pacientes con resultado de ultrasonido positivo, una paciente cursó con salpingitis derecha,

**Tabla 4.** Comparación de parámetros clínicos de pacientes con apendicitis aguda vs. apéndice normal

Parámetro	Apendicitis	Apéndice normal	Valor de p
Tiempo de evolución	42.1	36.9	0.714 <sup>(1)</sup>
Fiebre	15	3	0.275 <sup>(3)</sup>
Dolor abdominal inespecífico	13	2	0.273 <sup>(3)</sup>
Dolor localizado en FID	50	12	0.304 <sup>(2)</sup>
Signos de irritación peritoneal	43	9	0.251 <sup>(3)</sup>
Leucocitos en sangre (10 <sup>9</sup> /l)	13.96	11.27	0.016 <sup>(1)</sup>
Ultrasonido abdomen	48	7	0.035 <sup>(3)</sup>

FID: fosa iliaca derecha.

(1) Prueba Mann-Withney-Wilcoxon

(2) Prueba Chi Cuadrada

(3) Prueba de Fisher's

**Tabla 5.** Comparación de leucocitos en sangre en pacientes con apendicitis aguda

Leucocitos en sangre	5-13 <sup>10<sup>9</sup>/l</sup>	13-16 <sup>10<sup>9</sup>/l</sup>	Valor de p
Apendicitis	26 (59)	33 (35)	0.000001 <sup>(1)</sup>

(1) Prueba Chi Cuadrada

**Tabla 6.** Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del ultrasonido vs. signos clínicos y de laboratorio en el diagnóstico de apendicitis aguda

Parámetro	US abdomen	Dolor localizado FID	Signos irritación peritoneal	Leucocitosis
Sensibilidad	81.35	84.74%	72.88%	83.05%
Especificidad	53.84	7.69% (*)	30.76% (*)	46.15%
VPP	88.88	80.64%	82.69%	87.50%
VPN	38.8	10% (*)	20% (*)	29.41%

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, FID: fosa iliaca derecha, (\*) p < 0.05

**Tabla 7.** Parámetros clínicos en pacientes con apendicitis aguda y ultrasonido positivo vs. pacientes con ultrasonido positivo sin apendicitis aguda

Parámetro	Verdaderos positivos	Falsos positivos	Valor de p
Evolución (Horas)	39.75	32	0.95 <sup>(1)</sup>
Fiebre	11	1	1 <sup>(2)</sup>
Dolor difuso	8	1	1 <sup>(2)</sup>
Dolor FID	43	6	0.005 <sup>(2)</sup>
Irritación Peritoneal	30	5	0.40 <sup>(2)</sup>
Leucocitosis	13.7	11.56	0.19 <sup>(1)</sup>

FID: fosa iliaca derecha.

(1) Prueba Mann-Withney-Wilcoxon

(2) Prueba de Fisher's

la cual se resolvió médicamente; una paciente con quiste ovárico sangrante a la cual se le realizó quistectomía; un paciente con diverticulitis de sigmoides con plastrón en fosa iliaca derecha; y un paciente con divertículo cecal perforado, al cual se le realizó hemicolectomía con anastomosis íleo-transversa. En dos pacientes no se identificó una causa anatómica que explicara los signos clínicos. A todos los pacientes se les realizó apendicectomía profiláctica.

### Conclusiones

En el presente estudio se concluye que el diagnóstico de apendicitis aguda por ultrasonido es de utilidad limitada, con especificidad y valor predictivo negativo bajos (54% y 39%). Es una herramienta diagnóstica que aunada con el examen clínico y de laboratorio aumenta la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico. Aún así, si la decisión de apendicectomía se basará solamente en el reporte de ultrasonido, el índice de laparotomía/laparoscopia negativa sería del 18%, dentro de los límites aceptados.<sup>4</sup>

En conclusión, si el examen clínico orienta al diagnóstico presuntivo de apendicitis aguda, un ultrasonido negativo no debe detener al cirujano de realizar una intervención quirúrgica. En casos complicados con plastrón inflamatorio (perforación, diverticulitis, entre otros) o duda diagnóstica; estudios como la tomografía axial computarizada han demostrado tener tasas de sensibilidad y especificidad por encima del 95%.<sup>15</sup>

### Referencias bibliográficas

- 1.- Townsend CM, Evers BM, Beauchamp RD, et al. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 16th ed. Philadelphia (Pa): WB Saunders; 2001. p. 922-6.
- 2.- John H, Neff U, Kelemen M. Appendicitis diagnosis today: clinical and ultrasonic deductions. *World J Surg*1993; 17:243 -249.
- 3.- Temple CL, Huchcroft SA, Temple WJ. The natural history of appendicitis in adults. A prospective study [comment]. *Ann Surg* 1995;221:278 - 81.
- 4.- Jones PF. Suspected acute appendicitis: trends in management over 30 years. *Br J Surg* 2001; 88:1570 -157.
- 5.- Franke C, Bohner H, Yang Q, et al. Ultrasonography for the diagnosis of acute appendicitis: results of a prospective multicenter trial. *World J Surg*1999; 23:141 -146.
- 6- Bedside Ultrasound for Appendicitis; J. Christian Fox et al, *Acad Emerg Med* Volume 12, Number 5 suppl 1 76.
- 7- Ultrasound diagnosis of acute appendicitis Emma J Patterson; Jean Buckley *Canadian Journal of Surgery*; Aug 1997; 40, 4; ProQuest Medical Library pg. 251.
- 8.- Value of ultrasound in diagnosis of appendicitis. Results of the East German Multicenter Study. Marush F et al, *Zentralbl Chir.*, 1998;123 Suppl 4:29-31.

- 9.-James A. O' Neil, Jr. Principles of pediatric surgery, 2<sup>nd</sup> edition, Ed. Mosby, Pag. 565-566.
- 10.- Kessler N, Cyteval C, Gallix B, et al. Appendicitis: evaluation of sensitivity, specificity, and predictive values of US, Doppler US, and laboratory findings. *Radiology*2004; 230:472 -478.
- 11.-Chan, I., Bicknell, S. G., Graham, M. (2005). Utility and Diagnostic Accuracy of Sonography in Detecting Appendicitis in a Community Hospital. *AJR* 184: 1809-1812.
- 12.- Wilson EB, Cole JC, Nipper ML, Cooney DR, Smith RW. Computed tomography and ultrasonography in the diagnosis of appendicitis: when are they indicated? *Arch Surg*2001; 136:670 -675.
- 13.- Puylaert JBCM, Rutgers PH, Lalisang RI, et al. A prospective study of ultrasonography in the diagnosis of appendicitis. *N Engl J Med* 1987;317:666 -669.
- 14.- Borushok KF, Jeffrey RB Jr, Laing FC, Townsend RR. Sonographic diagnosis of perforation in patients with acute appendicitis. *AJR* 1990;154:275 -278.
- 15.- J Styrud; T Josephson; S Eriksson. Reducing negative appendectomy: evaluation of ultrasonography and computer tomography. *International Journal for Quality in Health Care* 2000; 12:1; pg.65.

### Correspondencia:

Dr. Luis Enrique Salgado Cruz  
Email: [salgado.luis@gmail.com](mailto:salgado.luis@gmail.com)

# Evaluación ultrasonográfica de la longitud del cérvix posterior al tratamiento de displasia cervical

- Dra. Jesica Mabel Rodríguez Martínez<sup>1</sup>
- Dr. Enrique Ventura Niño Parra<sup>2</sup>
- Dr. Carlos Cuauhtémoc Ayala Larios<sup>3</sup>
- Dr. Fidel Cisneros Rivera<sup>4</sup>
- Dr. Daniel Humberto Méndez Lozano<sup>5</sup>
- Dr. Hugo Alfredo Rangel Nava<sup>6</sup>

## Resumen

### • Palabras clave

Longitud cervical, neoplasia intraepitelial cervical, crioterapia, asa diatérmica.

### • Objetivo

El objetivo del presente estudio fue valorar la diferencia de porcentaje de acortamiento entre dos modalidades de tratamiento para displasia cervical: el asa diatérmica y la crioterapia. De la misma forma se midió el porcentaje de acortamiento de cada técnica por separado.

### • Materiales y métodos

Es un estudio cohorte realizado en el periodo de junio a septiembre de 2008 en el Servicio de Displasias del Hospital Materno-Infantil Alta Especialidad en Guadalupe, Nuevo León, en pacientes con diagnóstico colposcópico y anatomopatológico de neoplasia intraepitelial cervical. Se evaluó el porcentaje de acortamiento cervical por ultrasonido en pacientes que recibieron tratamiento con asa diatérmica y crioterapia.

### • Resultados

Tras el seguimiento ultrasonográfico del cérvix, 6 semanas posterior a la intervención, hubo un acortamiento del 22% ( $p < 0.0001$ ) de la longitud inicial en las pacientes sometidas a cono cervical con asa

diatérmica. Por otro lado, también hubo un acortamiento en la longitud cervical en pacientes tratadas con crioterapia de un 5% ( $p < 0.0277$ ). Al comparar el porcentaje de reducción de ambos grupos, se encontró una reducción significativamente mayor en el grupo de asa diatérmica ( $P < 0.0438$ ).

### • Conclusión

El presente estudio demostró que tanto las pacientes sometidas a cono cervical con asa diatérmica, como las pacientes sometidas a crioterapia tuvieron un acortamiento cervical después del tratamiento. El acortamiento cervical fue mayor en el grupo sometido a asa diatérmica. Este es el primer estudio que documenta acortamiento cervical en pacientes tratadas con crioterapia.

## Introducción

Desde hace más de 15 años es reconocida la relación entre la infección causada por el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer cervicouterino. Aunque pueden detectarse por citología, en su mayoría las infecciones por VPH son subclínicas, producen cambios desde atípia condilomatosa hasta lesiones precancerosas conocidas como neoplasia intracervical.<sup>1</sup>

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es una condición que puede ser tratada eficazmente para prevenir el cáncer cervical invasor.<sup>2</sup> Las opciones de tratamiento han evolucionado e incluyen una variedad de opciones como: conización con bisturí, ablación con láser, crioterapia y escisión con asa diatérmica.<sup>3</sup> La escisión con asa diatérmica aplicada a lesiones con virus del papiloma humano (VPH) y NIC es un método local y ambulatorio que permite la confirmación histológica del diagnóstico.<sup>4</sup> Este procedimiento es

1,5,6 Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital San José Tec de Monterrey. Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

2 Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey. Servicio de Displasias, Hospital Materno-Infantil Alta Especialidad, Secretaría de Salud Nuevo León.

3 Servicio de Displasias, Hospital Materno-Infantil Alta Especialidad, Secretaría de Salud Nuevo León.

4 Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey. Unidad Materno-Fetal, Hospital Materno-Infantil Alta Especialidad, Secretaría de Salud Nuevo León.

utilizado ampliamente, ya que es igual de efectivo que la conización con bisturí, remueve menos tejido, requiere menos tiempo operatorio, se asocia a tasas menores de hemorragia, dolor e infección.<sup>5</sup>

La presencia de DNA del VPH es extremadamente común en la población general, estudios reportan la presencia de VPH al menos una vez en tres años en el 60% de las mujeres jóvenes.<sup>1</sup> Las mujeres que requieren tratamiento para NIC con frecuencia pueden encontrarse en edad reproductiva, por lo que es importante considerar los efectos negativos potenciales de este tratamiento para futuros embarazos.<sup>6</sup>

El tratamiento quirúrgico conservador, el cono cervical, tiene una morbilidad obstétrica que incluye incompetencia cervical, ruptura prematura de membranas y parto pretérmino.<sup>7</sup> Es posible que esto se deba a una reducción del soporte mecánico causado por un cérvix de longitud corta, por alteración de la defensa inmunológica secundaria a la destrucción del epitelio glandular o de la flora cervicovaginal.<sup>2</sup> Se sabe, además, que el tamaño del cono está relacionado a complicaciones del embarazo.<sup>8</sup> Existe evidencia de que la incidencia tanto de abortos del segundo trimestre y la tasa de prematuridad aumenta en proporción directa al tamaño del cono.<sup>9</sup>

Existen algunos estudios realizados para identificar un aumento potencial en las tasas de parto pretérmino posterior a la resección con asa diatérmica, algunos de ellos no demostraron una diferencia significativa en la morbilidad obstétrica.<sup>2,10-12</sup> Por otra parte, en estudios más recientes se ha demostrado en pacientes tratadas con asa diatérmica, un aumento en la tasa de ruptura prematura de membranas,<sup>2</sup> en la tasa de parto pretérmino y en la tasa de niños de bajo peso al nacer.<sup>3,6</sup> Es importante mencionar, además, que las pacientes con displasia cervical, sin antecedente de cono cervical, han demostrado tener riesgo aumentado de parto pretérmino (OR 1.4).<sup>13</sup>

Hay evidencia de que los procedimientos escisionales, pero no los ablativos, se asocian con morbilidad relacionada al embarazo.<sup>14,15</sup> También se ha documentado que los procedimientos escisionales con asa diatérmica disminuyen la longitud cervical total.<sup>8</sup> Por el contrario, no se ha documentado si existe o no un acortamiento cervical en los procedimientos ablativos, como es la crioterapia. Sólo existen reportes del área de necrosis producida por ésta, que puede ser desde 3.4 hasta 5.3 mm, dependiendo del gas que se utilice.<sup>16</sup> De esta manera, los conocimientos ac-

tuales son limitados e inexactos para definir cuál de las técnicas en el tratamiento cervical produce mayor daño.

En este estudio se medirá si existe o no un acortamiento cervical en pacientes tratadas con métodos escisionales y ablativos, como lo son la resección con asa diatérmica y la crioterapia. Para realizar la medición objetiva del acortamiento cervical se decidió utilizar la medición ultrasonográfica de la longitud cervical, la cual se ha visto es altamente reproducible.<sup>17</sup>

## Material y métodos

El objetivo del presente estudio fue valorar la diferencia de porcentaje de acortamiento entre dos modalidades de tratamiento para displasia cervical: el asa diatérmica y la crioterapia. También se valoró el porcentaje de acortamiento de cada técnica por separado.

Para tal efecto, se realizó un estudio prospectivo comparativo, en el cual se incluyeron a 46 pacientes comprendidas en el periodo de junio a septiembre de 2008 de pacientes con estudio colposcópico y diagnóstico por biopsia de neoplasias intraepiteliales cervicales en la clínica de displasias del Hospital Materno-Infantil de Alta Especialidad en Guadalupe, Nuevo León.

Los criterios para incluir pacientes en el presente estudio fueron los siguientes: pacientes con diagnóstico anatomopatológico de neoplasia intraepitelial cervical. Los criterios de exclusión fueron: a) pacientes con antecedente de cirugía cervical; b) antecedente de parto pretérmino; c) antecedente de ruptura prematura de membranas pretérmino; d) incompetencia ístmico-cervical; e) malformaciones uterinas; f) miomas cervicales, g) embarazo.

A su arribo a la Clínica de Displasias, las pacientes fueron informadas de las diferentes modalidades terapéuticas, fueron las pacientes quienes seleccionaron su método de tratamiento, ya que así está protocolizado en las prácticas actuales de la Clínica. Se informó a las pacientes sobre el presente estudio y se les invitó a participar voluntariamente después de acordar un consentimiento informado.

Así, los participantes fueron divididos en dos grupos: a) Grupo A: pacientes tratadas con crioterapia y; b) Grupo B: pacientes tratadas con asa diatérmica. A ambos grupos de pacientes se les realizó colposcopia

desde su visita inicial y durante su seguimiento por el mismo observador (EVNP). La evaluación colposcópica se realizó después de la aplicación de ácido acético al 5% y se identificó la unión escamo-columnar. A todas las pacientes se les tomó biopsia dirigida con colposcopia para comprobar el diagnóstico previo al tratamiento.

El día de la cirugía, se envió a la paciente al Departamento de Medicina Materno Fetal para la realización de una ecografía transvaginal utilizando la técnica estandarizada para la evaluación de la longitud cervical.<sup>17</sup> Se utilizó un ecógrafo General Electric Pro 500. Todas las mediciones ultrasonográficas fueron realizadas por el mismo operador (FCR), quien no estaba advertido del grupo de tratamiento al cual pertenecía la paciente. A la paciente se le solicitó tener vejiga vacía, y se le colocó en posición ginecológica para permitir rango completo de movimientos. Para el estudio se empleó un transductor vaginal 5 MHz con un protector desechable y lubricante, que se colocó en el fondo de saco anterior para lograr un corte sagital del cérvix. Se identificó el orificio cervical interno y externo, canal cervical y mucosa endocervical. Además, se utilizó la mucosa endocervical para definir el nivel del orificio interno. Se precisó la distinción entre canal cervical y el segmento uterino inferior, sin ejercer mucha presión (para evitar así la elongación cervical). Se magnificó la imagen de forma que el cérvix ocupara el 75% de la pantalla y se midió la distancia entre el orificio cervical interno y externo. Se tomaron tres medidas y se anotó la más corta y se imprimió una foto para archivarla. Posteriormente, la paciente acudió a la clínica de displasias para recibir su tratamiento. Se dio de alta a la paciente con receta e indicaciones médicas con cita en 6 semanas para su revisión. Al acudir a revisión se repitió el mismo procedimiento y después se realizó la colposcopia para valorar su evolución.

Para realizar la crioterapia se aplicaron 2 ciclos de óxido nitroso de 3 minutos de duración con descanso de 5 minutos entre ambos ciclos, hasta lograr un halo de hielo de 5 mm con un equipo Leisegang LM-900. El cono cervical se realizó con un equipo Cooper 1,000 a 50 watts con asas de 2 x 0.8 cm o 1 x 1 cm de acuerdo a los hallazgos colposcópicos. Previo al procedimiento, se aplicó anestesia local a base de lidocaína con epinefrina (36 mm / 0.018 mg) en el radio de las 12, 3, 6 y 9, un mililitro en cada uno.

Las pacientes fueron evaluadas colposcópica y ecográficamente a las 6 semanas posteriores al tratamiento. Se evaluó la longitud cervical y la presencia

o no de alteraciones en la colposcopia. Debido a la heterogeneidad de los cuellos uterinos, se decidió valorar el porcentaje de reducción en la longitud del mismo, el cual fue calculado utilizando la siguiente fórmula:

% de reducción =  $100 - (\text{longitud final} \times 100 / \text{longitud inicial})$

La determinación de diferencias porcentuales de la longitud cervical fueron evaluadas con la prueba exacta de Fisher y de *student test*, cuando así fue requerido. Un valor de  $P < 0.05$  fue considerado una diferencia estadística.

## Resultados

Durante el periodo de julio a agosto de 2008 se evaluaron en la Clínica de Displasias del Hospital Materno-Infantil de Alta Especialidad de Guadalupe, Nuevo León, 46 casos de pacientes con diagnóstico con biopsia guiada por colposcopia de neoplasia intraepitelial cervical; de las cuales, 9 pacientes decidieron someterse a crioterapia: 6, con diagnóstico de neoplasia de bajo grado; y 3, con neoplasia de alto grado. Por otra parte, 37 pacientes decidieron someterse a cono cervical con asa diatérmica: 20, con diagnóstico de neoplasia de bajo grado; 14, con neoplasia de alto grado; y 3, con diagnóstico de cáncer cervicouterino *in situ*. El rango de edad de las pacientes del grupo de crioterapia fue de 19 a 39 años con una mediana de 26 años. El rango de edad para las pacientes del grupo de cono cervical con asa diatérmica fue de 19 a 61 años con una mediana de 26 años. (Ver Tabla 1).

Se excluyeron 13 pacientes del grupo de cono cervical con asa diatérmica, 10 por no acudir a su cita de revisión a las 6 semanas, 2 por tener mediciones erróneas de la longitud cervical, y una por dificultades en la medición de la longitud cervical por la presencia de DIU en canal cervical. Del grupo de crioterapia, se excluyeron 2 pacientes por no acudir a su revisión a las 6 semanas post tratamiento.

Tras el seguimiento ultrasonográfico del cérvix, 6 semanas posteriores a la intervención, hubo un acortamiento del 22% ( $p < 0.0001$ ) de la longitud inicial en las pacientes sometidas a cono cervical con asa diatérmica. Por otro lado, también hubo un acortamiento en la longitud cervical en pacientes tratadas con crioterapia de un 5% ( $p < 0.0277$ ). (Ver Tabla 2). Al comparar el porcentaje de reducción de ambos grupos se encontró una reducción significativamente mayor en el grupo de asa diatérmica ( $P < 0.0438$ ). (Ver Gráfica 1).

**Tabla 1.** Pacientes tratadas con crioterapia vs. cono con asa diatérmica

Variable	Crioterapia (n=9)	Cono con asa diatérmica (n=37)	Valor P
Edad	19 - 39	19 - 61	NS*
Longitud cervical	27.88	31.36	0.0369
Neoplasia bajo grado	6	26	NS*
Neoplasia alto grado	3	11	NS*

\* NS: P > 0.05

**Tabla 2.** Porcentaje de acortamiento por procedimiento

	Número	Porcentaje Acortamiento	Valor P
Crioterapia	7	5.7%	<0.0277
Asa diatérmica	24	22.3%	<0.0001

### Discusión

El objetivo del estudio fue comparar el porcentaje de acortamiento cervical entre los dos grupos: crioterapia y asa diatérmica. En un segundo tiempo se valoró el porcentaje de acortamiento de cada procedimiento en forma individual. En el presente estudio demostramos que hay acortamiento significativo en ambas técnicas, pero éste fue mayor en el grupo sometido a cono cervical con asa diatérmica, lo cual corresponde a lo descrito en estudios previos.<sup>8</sup>

Para realizar este estudio se decidió utilizar como herramienta cuantitativa la longitud cervical. Esto debido a que la longitud cervical medida por ultrasonido vaginal es segura, bien aceptada por las mujeres, reproducible y predice parto pretérmino con mayor exactitud que la exploración digital del cérvix, con una variabilidad intra e interobservador menor al 10%.<sup>17</sup>

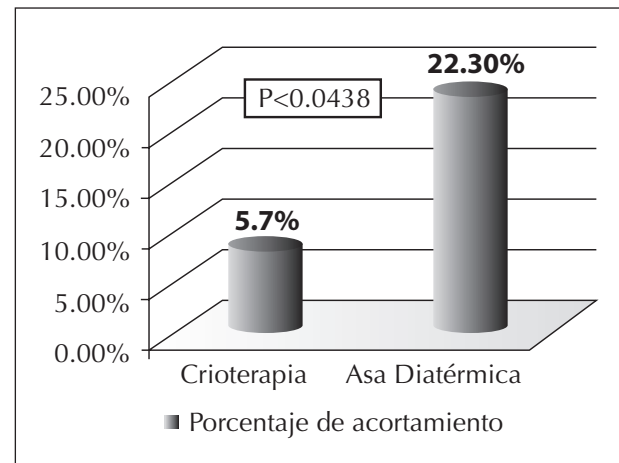
En este estudio se demostró un acortamiento cervical en todas las pacientes sometidas a tratamiento conservador. La medición del cérvix se realizó en forma objetiva y confiable, ya que el procedimiento fue ciego para el operador y todas las mediciones fueron realizadas por un mismo operador. Además, a diferencia del acortamiento cervical descrito por Ricciotti en 1995,<sup>8</sup> en donde se documentó inmediatamente posterior al procedimiento, en este estudio se realizó la medición posterior al proceso de cicatrización. Lo anterior nos da una medición más real a la longitud total final. Esta longitud cervical documentada previa al embarazo, nos brinda información adicional para dar seguimiento a las pacientes en un futuro embarazo. De esta forma se puede evaluar el comportamien-

to cervical durante el mismo y ver si existen modificaciones diferentes al cambio fisiológico en la longitud cervical durante el embarazo ya descrito.<sup>18</sup>

En estas pacientes se documentó el área reseca con asa diatérmica para realizar una correlación en el seguimiento a largo plazo de estas pacientes. Se ha descrito que las resecciones menores a 2 cm en pacientes con cono con bisturí; menores a 1.5 cm, con asa diatérmica; y menos de 1 cm, para el cono con láser, no se han asociado con un aumento en parto pretérmino en embarazos posteriores al tratamiento.<sup>19</sup>

El presente estudio no fue aleatorizado debido a que la paciente escogió el tratamiento que deseaba recibir. Lo anterior impactó en que ambos grupos tuvieron diferentes longitudes cervicales promedio, estadísticamente significativas, previas al tratamiento

**Gráfica 1.** Porcentaje de acortamiento



(Ver Tabla 1). Cabe destacar que la medición de la longitud cervical se utiliza en pacientes embarazadas como predictor de parto pretérmino.<sup>20</sup>

## Conclusión

El presente estudio demostró que tanto las pacientes sometidas a cono cervical con asa diatérmica, al igual que en las pacientes sometidas a crioterapia tuvieron un acortamiento cervical después del tratamiento. El acortamiento cervical fue mayor en el grupo sometido a asa diatérmica. Este es el primer estudio que documenta acortamiento cervical en pacientes tratadas con crioterapia.

Este estudio es base para otros estudios futuros sobre el seguimiento de estas pacientes y para valorar si éstas presentan complicaciones en posteriores embarazos, por lo que se documentó desde un inicio los cambios cervicales producidos por la cirugía.

## Referencias bibliográficas:

1. Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. ACOG Practice Bulletin. 2005; 66:1-20.
2. Lynn Sadler, Autrey Saftlas Wenquan Wang, Melissa Exeter. John Whittaker Lesley McCowan. Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Risk of Preterm Delivery. JAMA 2004; 291(17): 2100-6.
3. Joan M. G. Crane, Tina Delaney, Donna Hutchens. Transvaginal Ultrasonography in the Prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstetrics & Gynecology 2006; 107(1): 37-44.
4. A. L. Distéfano, M.A. Picconi, I.V. Alonio, D. Dalbert, J. Mural, O. Bartt, G. Bazán, G. Cervantes, M. Lizano, A.G. Carrancá, and A. Teysió. Persistence of Human Papillomavirus DNA in Cervical Lesions after treatment with diathermic large loop excision. Infectious Diseases in obstetrics and gynecology 1998; (6):214 – 219.
5. Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser and LEEP. Gynecology Oncology 1994; 54:175-179.
6. Sheri-Lee A. Samson, James R. Bentley, T. John Fahey, Deanna J. McKay, and Glenn H. Gill. The Effect of loop Electrosurgical Excision Procedure on Future Pregnancy Outcome. American Collage of Obstetricians and Gynecologists 2005; 105(2):325-332.
7. Jones JM, Sweetnam P, Hibbard BM. The outcome of pregnancy after cone biopsy of the cervix: a case-control study. British Journal of Obstetrics and Gynecology. 1979; 86:913.
8. H.A, Riccioti, L. Burke, M. Kobelin, B. Slomovic, J. Ludmir. Ultrasound Evaluation of cervical shortening after loop excision of the transformation zone (LETZ). Internacional Journal of Gynecology & Obstetrics 1995; 50:175-178.
9. Kuoppala T, Saarikoski S. Pregnancy and delivery after cone biopsy of the cervix. Arch Gynecol 1986; 237: 149.
10. Blomfield PI, Buxton J, Duna J, Luesley DM. Pregnancy outcome after large loop excision of the cervical transformation zone. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1993; 169:620-5.
11. Cruickshank ME, Flannelly C, Campbell DM, Kitchener HC. Fertility and pregnancy outcome following large loop excision of the cervical transformation zone. British Journal of Obstetrics and Gynecology. 1995; 102:467-70.
12. Haffenden DK, Bigrigg A, Codling BW, Read MD. Pregnancy following large loop excision of the transformation zone. British Journal of Obstetrics and Gynecology. 1993; 100: 1059-60.
13. El-Bastawosso AY, Becker TM, Daling JR. Effect of cervical carcinoma in situ and its management on pregnancy outcome. Obstetrics & Gynecology. 1999; 93: 207-12.
14. Maija Jakobsson, Mika Gissler, Susana Sainio, Jorma Pavoneen, Anna-Maija Tapper. Preterm Delivery After Surgical Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2007; 109 (2) 309-13.
15. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin – Hirsch P, Arbyn M, Pre-diille W, Paraskevaidis E. Obstetric Outcomes after conservative treatment for intraepithelial o early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet 2006; 367(9509) 489-98.
16. Mariategui J, Santos C, Taxa L, Jeronimo J, Castle PE. Comparison of depth of necrosis achieved by CO2 And N2O cryotherapy. Int. J. Gynaecol Obstet. 2008; 100 (1): 24-26.
17. Vincenzo Berghella and Michele Berghella. Cervical length assessment by ultrasound. Acta Obstetricia et Ginecológica Scandinavica. 2005; 84: 543-544.
18. Bergelin I, Valentin L. Patterns of normal change in cervical length and width Turing pregnancy in nulliparous women: a prospective longitudinal ultrasound study. Ultrasound Obstetrics and Gynecology. 2001;18(3) 217-22.
19. Vincenzo Berghella, Leonardo Pereira, Aileen Gariepy, Giuliana Simonazzi. Prior cone biopsy: Prediction of preterm birth by cervical ultrasound. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004; 191: 1393-7.
20. Incerti M, Ghidini A, Locatelli A, et al. Cervical length \_25 mm in low-risk women: a case control study of cerclage with rest vs. rest alone. Am J Obstet Gynecol 2007;197:315.e1-315.e4.

## Correspondencia:

Dra. Jesica Mabel Rodríguez Martínez  
Email: ysikrdz@gmail.com



# Quiste de epiplón gigante: reporte de un caso

- Dr. Francisco Javier Véliz Maldonado<sup>1</sup>
- Dr. Juan Manuel Rangel Pizarro<sup>2</sup>
- Dr. Carlos A. Rodríguez Montalvo<sup>3</sup>

## Resumen

### • Palabras clave

Quistes de epiplón, quistes de mesenterio, masas abdominales.

Los quistes de mesenterio y epiplón son causa de tumores intabdominales poco frecuentes, por lo regular representan patologías benignas. Se cree que los quistes de epiplón y mesenterio derivan de malformaciones del sistema linfático embrionario, generalmente suelen manifestarse como masas abdominales, móviles, las cuales pueden acompañarse de dolor, oclusión intestinal o ser asintomáticas.

A continuación se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 65 años de edad, el cual acude a consulta por una masa de 25 años de evolución que inicia con dolor una semana previa a su ingreso. Los estudios de imagen muestran una masa heterogénea que ocupa gran parte de la cavidad abdominal de aproximadamente 30 x 25 cm; el paciente es sometido a laparotomía exploradora, durante la cual se resecó un quiste de epiplón gigante. Presenta una adecuada evolución clínica. El tratamiento de elección de estos quistes es la resección quirúrgica, la cual es considerada por la literatura mundial como segura y con bajo índice de complicaciones.

## Introducción

Los quistes de epiplón, mesenterio y retroperitoneo son tumores benignos infrecuentes. El primer informe de esta patología fue un quiste de mesenterio hallado por Benevene en 1507.<sup>1</sup> Von Rokitansky, en 1842, informó el primer caso de un quiste de mesenterio quiloso; diez años más tarde, Garnier publicó el primer caso de quiste de epiplón.<sup>2</sup> Su frecuencia varía desde 1 en 27,000 hasta 1 en cada 250,000.<sup>3</sup> La mayor frecuencia se presenta en la cuarta década de la vida, aunque una cuarta parte de los casos se encuentra en niños.<sup>4</sup>

El tratamiento de elección consiste en la resección completa, la cual puede ser llevada mediante laparotomía, y en algunos casos reportados mediante laparoscopia. El pronóstico después de la resección es excelente y la tasa de recurrencias y complicaciones reportada es escasa.<sup>5,6</sup>

## Reporte de caso

Se trata de un paciente masculino de 65 años de edad originario de Monterrey, N. L., quien refiere iniciar su padecimiento hace 40 años al presentar aumento progresivo del perímetro abdominal, sin referir otra molestia. Una semana previa a su ingreso presenta dolor súbito leve posterior a una maniobra de Valsalva; motivo por el cual acude a consulta. A la exploración física se encuentra con signos vitales estables, en abdomen se palpa una masa de 30 x 30 cm no dolorosa, móvil. Los estudios de laboratorio muestran biometría hemática, perfil bioquímico, electrolitos séricos, perfil de coagulación y examen general de orina dentro de parámetros normales.

A su ingreso se le realiza una tomografía axial computada que demuestra una masa heterogénea de 30 x 25 cm acompañada de líquido libre subdiafragmático. (Ver Figura 1). El paciente es sometido a laparotomía exploradora suprainfraumbilical, en donde se le encuentra líquido libre con tinte hemático, un quiste de 30 x 30 cm con contenido de tinte hemático –sin datos de sangrado activo– (ver Figuras 2 y 3) que depende del epiplón mayor, entonces se le realizó omentectomía total. La evolución postoperatoria fue satisfactoria, el paciente toleró adecuadamente la vía oral a las 24 hrs, y de manera asintomática egresó en su tercer día postoperatorio.

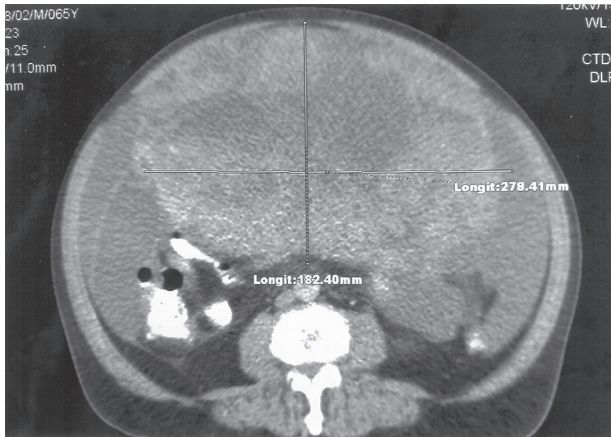
## Discusión

Los quistes de mesenterio y epiplón son tumores benignos intrabdominales poco frecuentes, probablemente se desarrollen a partir de sistema linfático retroperitoneal. Muchas teorías tratan de explicar el desarrollo de los quistes de epiplón y mesenterio; entre ellas se encuentran: 1) falla de los espacios linfáticos

1, 2 Residente de Cirugía General del Programa Multicéntrico de Especialidades del Tecnológico de Monterrey – SSNL.

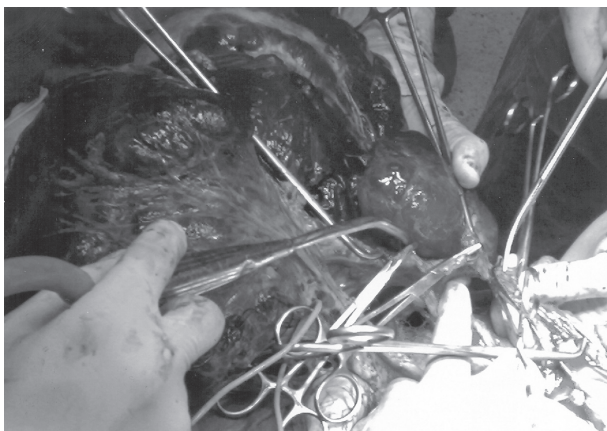
3 Profesor de Cirugía General de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

**Figura 1.** Corte de tomografía axial computada que muestra la tumoración



para unirse con el sistema venoso; 2) deficiencia de las uniones linfaticovenosas en el tejido perinodal; 3) falla en la unión de las hojas del mesenterio; 4) trauma oculto; 5) neoplasia, 6) degeneración localizada en los nódulos linfáticos. La teoría más aceptada es la de Gross, quien propone que se deben a una proliferación benigna de los linfáticos ectópicos en el mesenterio y que no tienen comunicación con el resto del sistema linfático. Se encuentra con mayor frecuencia en varones, la edad de presentación se reporta desde el nacimiento hasta los 14 años, en el caso de este estudio el paciente es un adulto mayor. En la mayoría de los casos se presentan como masas intrabdominales móviles, las cuales pueden o no acompañarse de distensión, dolor, o en algunos casos, datos de oclusión intestinal. El estudio de elección es la ultrasonografía y sólo en los casos de quistes gigantes la TAC resulta de utilidad para descartar linfangomatosis extensa.<sup>7</sup>

**Figura 2.** Imagen de la realización de la omentectomía



**Figura 3.** Imagen de la pieza quirúrgica



### Conclusiones

Los quistes mesenterio y epiplón son entidades clínicas poco frecuentes, debido a esto debe ser tomado en cuenta como diagnóstico diferencial en todo paciente cuyo motivo de consulta sea una masa abdominal, móvil, de crecimiento lento, asociada a dolor y oclusión intestinal. Aunque la edad de diagnóstico tiene una media de 40 años, también se han encontrado en ambos extremos de la vida. Con base en su evolución y pronóstico, la resección quirúrgica representa la forma de tratamiento de elección, ya sea de manera convencional o laparoscopia. Esta última se reserva generalmente para quistes de tamaño pequeño y accesible.

### Referencias bibliográficas:

- 1.- Sánchez FP, Mier y Díaz J, Blanci BR, Martínez OJ. Quiste de mesenterio. Informe de un caso. *Cir CIRUJ* 1999;76(4):143-5.
- 2.- Okur H, Kucukadin M, Ozokutan BH. Mesenteric, omental and retroperitoneal cysts in children. *Europ J Surg* 1997; 163(9):673-7.
- 3 Chung MA, Brandt ML, Stockman PT, Ternberg JL. Mesenteric cysts in children. *J Ped Surg* 1991;26:1306-8.
- 4.- Bliss DP Jr, Bower RJ, Stockman PT, Ternberg JL. Mesenteric cysts in children. *surgery* 1994;115:571-77.
- 5.- Kala Z, Svoboda T, Hanks L. Laparoscopic resection of a mesenteric cyst. *Rozhledy Y Chirurgii*. 1998;77(10):454-5.
- 6.- Horiuchi T. laparoscopic excision of an omental cyst. *J. laparoesdoscop Adv Surg Tech A* 1999 9(5):411-3.
- 7.- Brentano L, Faccini P, De castro Odorich GS. Laparoscopic resection of mesenteric Cyst. *Surg L Endoscopy*. 1998;8(5):402-3.

Correspondencia:

Dr. Francisco Javier Veliz Maldonado

Email: drpax2703@hotmail.com

# Ablación con radiofrecuencia de la fibrilación auricular

• Dr. Gerardo Pozas Garza<sup>1</sup>

## Resumen

• *Palabras clave*

Fibrilación auricular, venas pulmonares, ablación con radiofrecuencia.

• *Introducción*

La fibrilación auricular es la arritmia crónica más frecuente y se asocia a un incremento en la morbi-mortalidad. El tratamiento farmacológico es poco efectivo para mantener el ritmo sinusal y conlleva un riesgo de efectos secundarios. La ablación con radiofrecuencia de las venas pulmonares representa una alternativa de tratamiento curativo y/o paliativo de la arritmia. En este estudio se reporta la experiencia inicial de la ablación de la fibrilación auricular en el Hospital San José Tec de Monterrey.

• *Material y métodos*

De acuerdo a su presentación, la fibrilación se clasificó como paroxística, persistente o permanente. Se caracterizó como solitaria cuando no estuvo asociada a cardiopatía. Los pacientes fueron sometidos a un ecocardiograma transesofágico y a una tomografía de corazón antes de la intervención. El procedimiento de ablación fue realizado bajo anestesia general con intubación orotraqueal y monitorización de la temperatura esofágica. Se practicó doble punción transeptal guiada por ultrasonido intracardiaco y ablación de las venas pulmonares mediante el empleo de un catéter irrigado guiado por un sistema de mapeo electroanatómico. El objetivo del tratamiento fue el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares.

• *Resultados*

El grupo está conformado por 10 pacientes (ocho del género masculino) con edad promedio de 60.5 años. La fibrilación fue paroxística y/o persistente en todos los casos, y fue solitaria en el 60% de los mismos. La anatomía venosa mostró la presencia de un tronco común en tres pacientes y drenaje independiente de la vena del lóbulo medio derecho en dos casos.

No se encontró trombo en ninguno de los pacientes. Se realizó el aislamiento eléctrico de todas las venas pulmonares. Además, se realizó ablación de la vena cava superior (siete casos), istmo cavotricuspídeo (seis casos), seno coronario (tres casos), techo de la aurícula izquierda (dos casos) y del nodo AV (un caso). El procedimiento fue exitoso en el 80% de los pacientes; uno presentó recurrencia y en otro fue fallido. No se presentaron complicaciones durante el procedimiento. Un paciente presentó tos irritativa crónica por un periodo de tres meses.

• *Conclusiones*

La ablación con radiofrecuencia de la fibrilación auricular es un procedimiento seguro y efectivo. En pacientes seleccionados brinda la posibilidad de una curación de la arritmia.

## Introducción

El conocimiento sobre la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular se ha incrementado notablemente en la última década.<sup>1</sup> La fibrilación auricular es la arritmia crónica más frecuente, está asociada a un incremento en la morbi-mortalidad y es la causa más frecuente de embolismo cerebral de origen cardiaco.<sup>2</sup> Se estima que su prevalencia en la población general es de 0.4%, y aumenta con el envejecimiento de la población alcanzando hasta un 10% en la octava y novena décadas de la vida.<sup>3</sup>

La ablación con radiofrecuencia es el tratamiento de elección para la mayor parte de las taquicardias supraventriculares.<sup>4</sup> Haissaguerre y colaboradores demostraron, en 1997, que la fibrilación auricular podía tener un origen focal en las venas pulmonares.<sup>5</sup> La musculatura de la aurícula puede penetrar en grado variable en la pared de las venas pulmonares y forma un sustrato arritmogénico capaz de originar y mantener a la fibrilación auricular.<sup>6,7</sup> La ablación con radiofrecuencia tiene como finalidad lograr el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares, creando un bloqueo con el resto del tejido auricular.<sup>8</sup> Con frecuen-

<sup>1</sup> Hospital San José Tec de Monterrey e Instituto de Cardiología y Medicina Vasculardel Tecnológico de Monterrey.

cia, el resultado de la ablación es la curación de la arritmia, o por lo menos una paliación que redunde en una disminución en la frecuencia y gravedad de los episodios.

La ablación de la fibrilación auricular está indicada en pacientes con fibrilación paroxística o persistente, cuyos episodios sean sintomáticos y recurrentes a pesar de tratamiento con por lo menos un antiarrítmico de las clases IC y III. Idealmente la dimensión de la aurícula izquierda debe ser normal y no presentar cardiopatía asociada.<sup>9</sup> El perfil electrocardiográfico que sugiere un origen focal consiste en la presencia de extrasístoles auriculares monomórficas, conducidas o bloqueadas, aisladas o en episodios de taquicardia, coexistiendo con el ritmo sinusal. La ablación también está indicada en casos de fibrilación permanente y asociada a diversas cardiopatías.<sup>10</sup>

En el presente trabajo se presenta la experiencia inicial de la ablación con radiofrecuencia de la fibrilación auricular en el Hospital San José Tec de Monterrey.

### Material y métodos

La fibrilación fue clasificada de acuerdo a su presentación clínica como paroxística, persistente o permanente.<sup>11</sup> La fibrilación paroxística cede espontáneamente y tiene una duración inferior a siete días; la fibrilación persistente es la que tiene una duración mayor a siete días o la que requiere su conversión a ritmo sinusal mediante cardioversión eléctrica o farmacológica independientemente de su evolución temporal; la fibrilación permanente no es susceptible de retornar al ritmo sinusal y es el ritmo de base del paciente. La fibrilación se caracteriza como solitaria cuando no está asociada a cardiopatía.

Los candidatos para la ablación de la fibrilación auricular son sometidos al siguiente protocolo. Se realiza anticoagulación oral con un antagonista de la vitamina K por lo menos un mes antes del procedimiento. Los antiarrítmicos son suspendidos antes de la ablación de acuerdo a la duración de su vida media (cinco vidas medias), con la excepción de la amiodarona que se recomienda suspender dos meses antes. El día previo al procedimiento se realiza un ecocardiograma transesofágico y una tomografía multicorte de corazón. El primer estudio permite valorar las dimensiones auriculares, la anatomía del septum interauricular, las características anatómo-funcionales de la orejuela, y descartar presencia de trombos y

otros marcadores de riesgo embólico (v. gr. contraste espontáneo). La tomografía ayuda a definir el número de venas pulmonares y sus variantes anatómicas (tronco común izquierdo, drenaje independiente de la vena pulmonar del lóbulo medio derecho) y para definir la relación de la aurícula izquierda con otras estructuras relevantes en el proceso de ablación (v. gr. esófago).<sup>12,13</sup> Además, la reconstrucción tridimensional de la aurícula izquierda servirá de referencia para la compaginación de la información eléctrica obtenida en tiempo real durante la ablación.<sup>14</sup>

El procedimiento de ablación se realiza bajo anestesia general previa intubación orotraqueal y colocación de una sonda orogástrica y termómetro esofágico, además de instalar una sonda de Foley. Previa asepsia de ambas regiones inguinales se procede a colocar cuatro introductores vasculares, dos en cada vena femoral. A través de los introductores izquierdos se instala un catéter decapolar para registrar la actividad eléctrica del seno coronario y una sonda de ultrasonido intracardiaco (Acunav).<sup>15</sup> Este último sirve de auxiliar durante la punción transeptal, para identificar el ostium de las venas, para la medición de los flujos venosos, monitorizar la ablación e identificar posibles complicaciones.<sup>16,17</sup> Los introductores derechos se intercambian por sistemas para realizar la punción transeptal compuestos por una camisa 8.5 F, dilatador y aguja transeptal. Se avanza el sistema hasta la vena innominada y se retira lentamente en proyección oblicua anterior izquierda hasta situarlo en la región del septum interauricular.<sup>18</sup> Se confirma que la punta del sistema esté en la región de la fosa oval guiado por el ultrasonido intracardiaco. Entonces se procede a realizar la punción del septum confirmando que la aguja esté situada en el interior de la aurícula izquierda mediante la inyección de contraste. Se introducen el dilatador y la camisa conservando la posición de la aguja. Finalmente se retiran la aguja y el dilatador manteniendo la camisa en la aurícula izquierda. Posteriormente, se repite el procedimiento antes descrito para colocar una segunda camisa transeptal. Se administra un bolo de heparina inmediatamente después de la primera punción transeptal (100-140 UI/ kg) y después se inicia una infusión continua a razón de 1,000 unidades por hora. A través de las camisas transeptales se colocan un catéter circular de 10 polos (LASSO) para registrar la actividad eléctrica de las venas pulmonares y un catéter de ablación con irrigación externa provisto de un sensor magnético en su punta (Navistar, Thermocool). El nivel de anticoagulación se ajusta cada 20 minutos para mantener el tiempo de coagulación activado por arriba de 300 segundos.

A continuación se importa la reconstrucción tridimensional de la aurícula izquierda obtenida mediante la tomografía. Por separado, empleando el catéter de ablación, se obtiene un mapa electroanatómico de la aurícula izquierda en tiempo real mediante el sistema CARTO.<sup>19</sup> Este sistema consiste en un campo magnético situado debajo de la camilla que en conjunto con el sensor localizado en la punta del catéter permite identificar con precisión la posición del mismo. Posteriormente, se realiza la compaginación y sobreposición de las dos imágenes y se trabaja sobre la reconstrucción anatómica que permite determinar con precisión el ostium y en el antro de las venas pulmonares (CARTO-MERGE). Antes de iniciar la ablación se administran 20 cc de material de contraste hidrosoluble por la sonda orogástrica para obtener un esofagograma. El catéter LASSO se coloca en el antro de cada vena con el propósito de registrar la actividad eléctrica de la aurícula y de la capa muscular de la vena. Se realiza ablación con radiofrecuencia con una potencia de 30-35 watts en el antro de cada vena pulmonar hasta obtener el aislamiento eléctrico de la misma. Durante la ablación se monitoriza la temperatura esofágica evitando que sobrepase los 37°C y se evita aplicar lesiones de radiofrecuencia en la proximidad del esófago.

La ablación se puede realizar tanto en ritmo sinusal como durante la fibrilación auricular. La cardioversión eléctrica está indicada para convertir a ritmo sinusal durante el mapeo para facilitar la ablación, así como al final del procedimiento si la fibrilación persiste, a pesar del aislamiento de las venas pulmo-

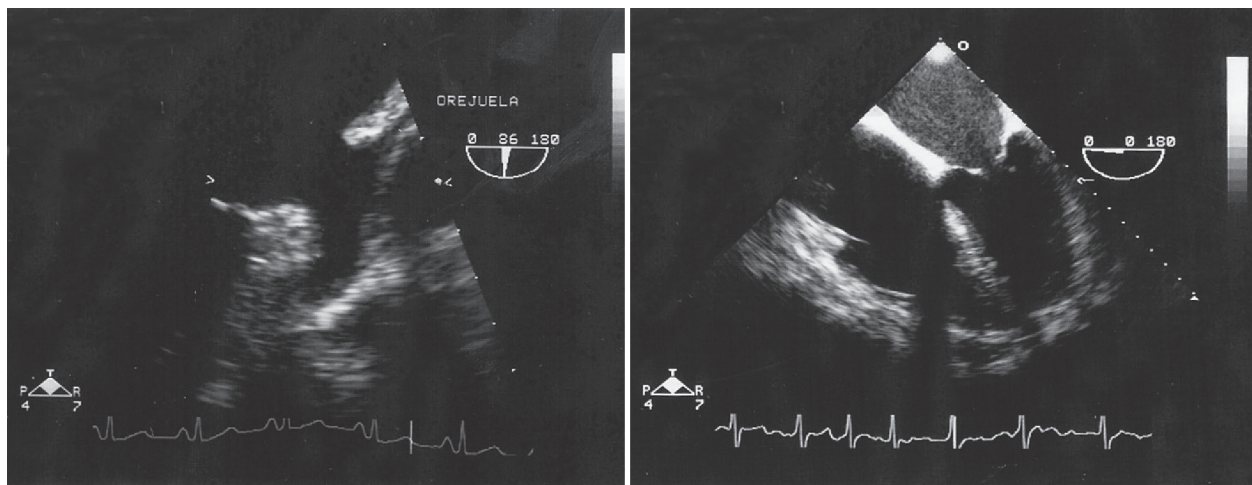
nares. Dependiendo de cada caso se realiza ablación de otras estructuras que se consideren críticas para la fibrilación auricular (vena cava superior, istmo cavotricuspidé, seno coronario, techo de la aurícula izquierda, entre otros).<sup>20</sup> Una vez terminada la ablación se reconfirma que las venas pulmonares persistan aisladas. Finalmente se revierte la anticoagulación con protamina.

El seguimiento post-ablación consiste en continuar la anticoagulación oral y un antiarrítmico clase IC (propafenona) o III (sotalol) por dos meses. Se prescribe además un inhibidor de la bomba de protones y sucralfato por un mes para minimizar el riesgo de una fístula atrioesofágica. Las recaídas tempranas (dentro de los primeros dos meses) no se consideran una falla terapéutica y deben manejarse con cardioversión farmacológica o eléctrica.

### Resultados

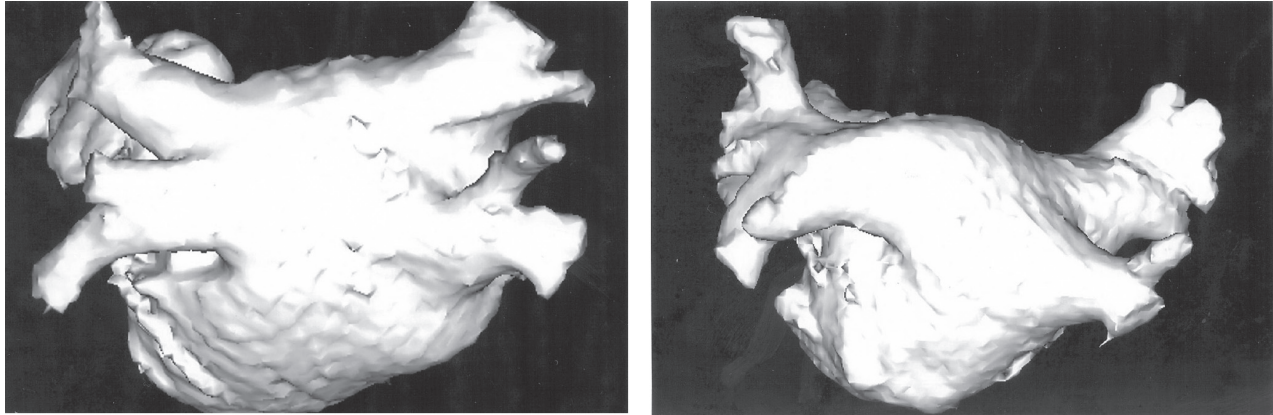
En el período comprendido entre enero de 2007 y mayo de 2008 se realizaron 10 procedimientos de ablación. El grupo estuvo conformado por ocho pacientes del género masculino; y dos, del femenino. La edad promedio fue de 60.5 años con rango de 40 a 76 años. La presentación clínica fue de fibrilación paroxística en dos casos, persistente en dos casos y paroxística-persistente en seis casos. En seis casos la fibrilación fue solitaria; los cuatro restantes contaban con los siguientes antecedentes o factores causales: hipertensión arterial (dos pacientes), apnea del sueño (dos pacientes), prótesis mitral (un paciente), insufi-

Figura 1. Ecocardiograma transesofágico



Izquierda: imagen bidimensional de la orejuela izquierda sin trombos. El ritmo es sinusal. Derecha: contraste espontáneo denso en la aurícula izquierda en un paciente con fibrilación auricular.

**Figura 2.** Reconstrucción tridimensional de la aurícula izquierda obtenida a partir de la tomografía multicorte vista por su cara posterior en dos pacientes



Izquierda: cuatro venas pulmonares. Derecha: tronco común izquierdo y dos venas del lado derecho.

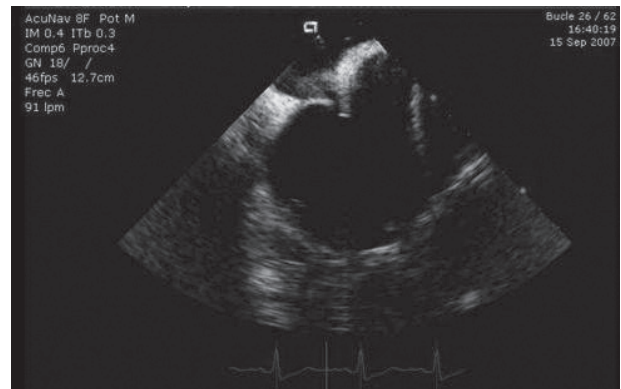
ciencia cardíaca (un paciente), infarto de miocardio (un paciente), hipotiroidismo (un paciente), desfibrilador-cardiovertor implantable (un paciente), marcapaso bicameral (un paciente), ataques de isquemia transitoria (un paciente), embolia cerebral (un paciente), y antecedente de ablación de flúter auricular, de reentrada intranodal y de fibrilación auricular (en un paciente cada una). Los antiarrítmicos previamente usados fueron amiodarona en seis pacientes; propafenona y sotalol, en dos pacientes; y flecainida, verapamil, digital, propranolol y dofetilide, en un paciente cada uno.

El ecocardiograma transesofágico no mostró presencia de trombos en ninguno de los casos. Se encontró la presencia de contraste espontáneo en un caso (ver Figura 1). La anatomía venosa pulmonar reveló la presencia de cuatro venas en seis pacientes, tronco común en tres pacientes (30%) y drenaje independiente de la vena pulmonar media derecha en dos pacientes (20%) (ver Figura 2). En todos los casos se identificó la fosa oval y se puncionó en dicha región guiado por el ultrasonido intracardiaco sin complicaciones (ver Figura 3).

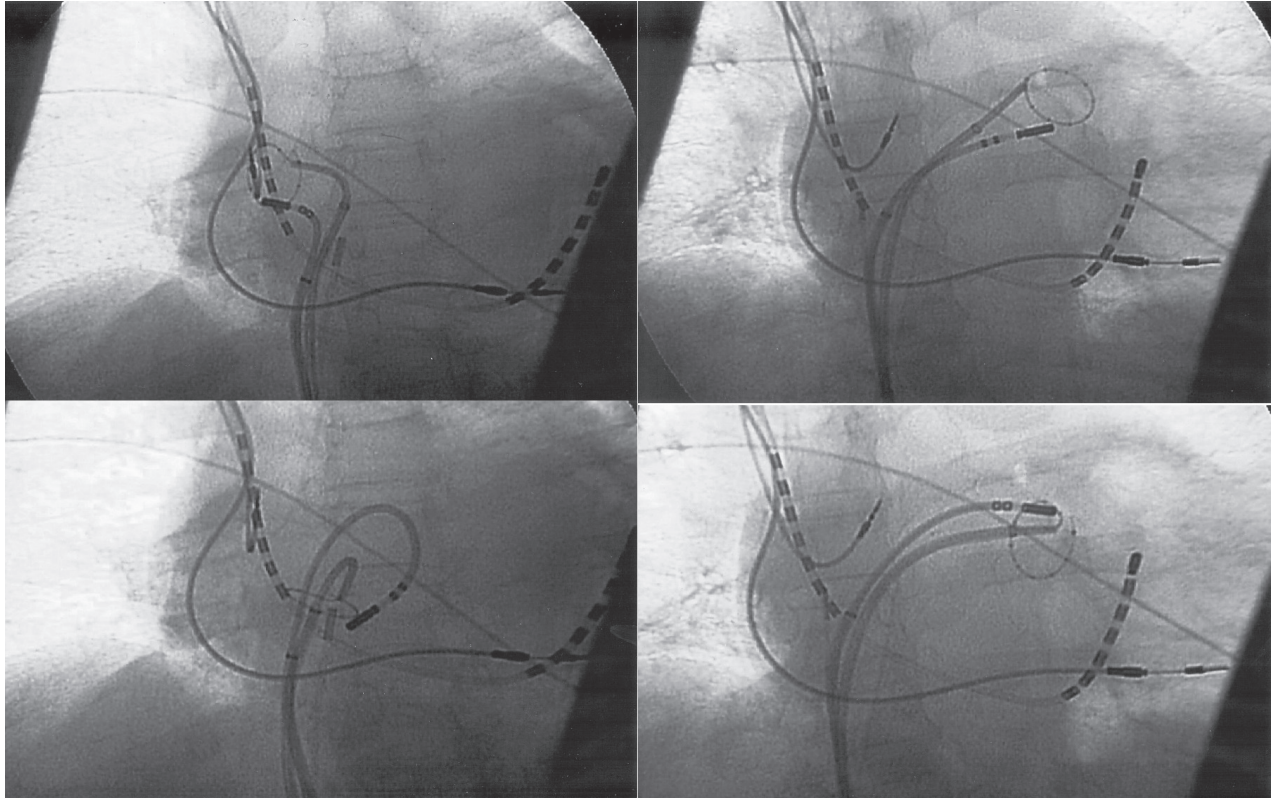
El ritmo cardíaco durante el procedimiento fue sinusal en cuatro pacientes; fibrilación auricular, en cuatro pacientes; flúter auricular, en un paciente; y ritmo de marcapaso bicameral en un paciente. La ablación fue realizada en colaboración con el Dr. Andrea Natale (Cleveland Clinic Foundation) en cuatro casos; con el Dr. Miguel Valderrábano (Hospital Metodista de Houston) en cuatro casos; con el Dr. Mario González (Hershey, PA) en un caso; y con el Dr. Javier Sánchez (Texas Arrhythmia Institute) en un caso.

El procedimiento ablativo se realizó en forma individual en el antro de cada vena pulmonar o tronco común (ver Figura 4). Se logró el abatimiento total de la actividad eléctrica auricular y de la vena pulmonar registrada en el catéter LASSO para cada vena en particular (ver Figura 5). Además, se realizó ablación de las siguientes estructuras: vena cava superior (siete casos), istmo cavotricuspidé (seis casos), seno coronario (tres casos), techo de la aurícula izquierda (dos casos) y nodo auriculoventricular (un caso). Este último correspondió a un paciente con ablación previa fallida para la fibrilación auricular que era portadora de un marcapaso bicameral. Se realizó cardioversión eléctrica en dos casos: uno para mapear en ritmo sinusal y otro por fibrilación persistente post-aislamiento de las venas pulmonares.

**Figura 3.** Imagen de ultrasonido intracardiaco que muestra el acuminamiento de la fosa oval justo antes de la punción transeptal

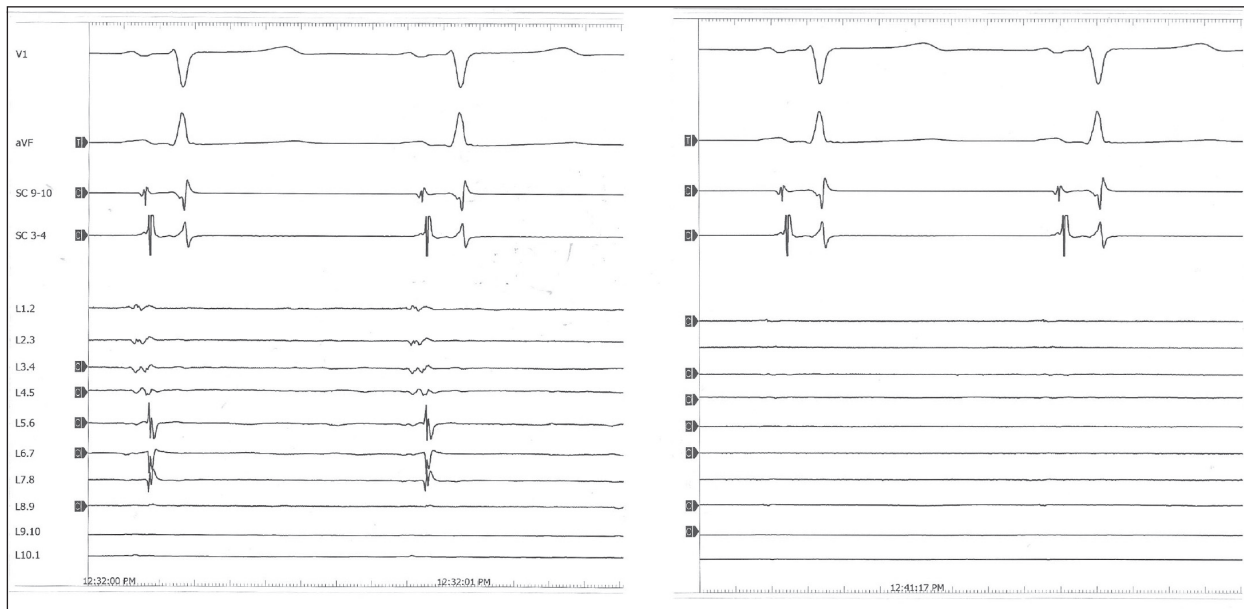


**Figura 4.** Imagen fluoroscópica correspondiente al mapeo y ablación de cada vena pulmonar



La paciente es portadora de un marcapaso bicameral y un catéter de 14 polos que está situado en la aurícula derecha y en el seno coronario. A partir de la imagen que está arriba y a la izquierda, y en sentido a favor de las manecillas del reloj, los catéteres LASSO y de ablación están en la vena pulmonar superior derecha, vena pulmonar superior izquierda, vena pulmonar inferior izquierda y vena pulmonar inferior derecha.

**Figura 5.** Mapeo y ablación de la vena pulmonar superior derecha



Se muestran las derivaciones V1 y aVF de superficie, dos canales del catéter del seno coronario (SC) y 10 canales del catéter LASSO (L). El ritmo es sinusal. La velocidad del papel es de 100 mm/seg. Izquierda, antes de la ablación: los primeros siete canales del catéter LASSO muestran actividad auricular. Derecha, después de la ablación: la actividad auricular ha desaparecido.

El tiempo de fluoroscopia promedio fue de 66.5 min con rango de 35.2 min a 100 min. No se observó ninguna complicación durante el procedimiento. El tiempo de seguimiento promedio es de siete meses con rango de un mes a 16 meses. En ocho pacientes el procedimiento se consideró exitoso; el procedimiento fue fallido en dos casos: uno con recaída en la fibrilación auricular, el otro caso fue sometido a una ablación del nodo AV. Se presentaron tres recaídas tempranas (30%): dos se manejaron con cardioversión farmacológica y una con cardioversión eléctrica y fueron exitosas. Un paciente presentó tos crónica irritativa durante tres meses después de la ablación, posiblemente por irritación del nervio laríngeo recurrente.

## Discusión

La estrategia del control del ritmo como alternativa terapéutica de la fibrilación auricular contempla el uso de fármacos antiarrítmicos o de la ablación con radiofrecuencia.<sup>21</sup> El uso de antiarrítmicos está limitado por su eficacia relativa y por el potencial desarrollo de efectos secundarios debido a su uso crónico.<sup>22</sup> La ablación con radiofrecuencia representa una alternativa no farmacológica para restaurar el ritmo sinusal. El mantenimiento del ritmo sinusal se asocia a una mejoría en la calidad de vida, aumento en la tolerancia al ejercicio, disminución en la sintomatología y menor propensión a desarrollar insuficiencia cardíaca.<sup>23</sup> Sin embargo, el riesgo tromboembólico debe estratificarse en forma individual independientemente del mantenimiento del ritmo sinusal.<sup>24</sup>

La fibrilación auricular es una arritmia por reentrada funcional.<sup>25</sup> Se sabe que la fibrilación es el resultado de la interacción de un gatillo o desencadenante (extrasístole auricular) con un sustrato electrofisiológico favorable (conducción lenta, fibrosis, dilatación auricular); además, que la pared posterior de la aurícula izquierda, las venas pulmonares y su antro tienen un papel fundamental en el origen y sostenimiento de la fibrilación.<sup>26</sup> El aislamiento eléctrico de las venas pulmonares mediante ablación destruye la capa muscular y modifica el sustrato anatómico del antro y tejido auricular adyacente.

Las variantes anatómicas de las venas pulmonares más frecuentes son el tronco común izquierdo (25%) y el drenaje independiente de la vena del lóbulo medio derecho (25%).<sup>27</sup> Se ha acuñado el término de venas torácicas para denominar a las venas que drenan hacia el corazón y cuya musculatura tiene

continuidad con el miocardio auricular.<sup>28</sup> Además de las venas pulmonares, las venas torácicas engloban a la vena cava superior, el seno coronario y la vena de Marshall. Con frecuencia, el tratamiento ablativo debe incluir dichas estructuras. Si existe el antecedente de un flúter auricular o si éste se desencadena durante el procedimiento se debe realizar ablación del istmo cavotricuspidé.

La revisión de las principales series que reportan los resultados de la ablación señalan que la curación se obtiene en un 70% de los casos aproximadamente.<sup>8</sup> Entre un 10-15% de los pacientes se pueden controlar añadiendo algún antiarrítmico que previamente no era efectivo. La necesidad de un segundo procedimiento ablativo se contempla en un 20-30% de los casos.

Las complicaciones descritas para la ablación de la fibrilación auricular se estima que ocurren en un 6% de los casos, son menores la mayor parte de ellas.<sup>29</sup> Las complicaciones mayores corresponden a un taponamiento pericárdico, embolismo cerebral, parálisis del nervio frénico, estenosis de la vena pulmonar y fístula atrioesofágica.<sup>30</sup> Esta última complicación es potencialmente letal y suele ocurrir algunos días después de la ablación. Las recaídas tempranas son comunes y se deben a un proceso inflamatorio miocárdico o pericárdico secundario a la ablación. Las recaídas se deben tratar con prontitud para evitar el desarrollo de un remodelamiento eléctrico adverso.<sup>31</sup> Las recaídas tardías se deben a una reconexión de las venas pulmonares con la musculatura auricular.<sup>32</sup> El paciente puede requerir una segunda ablación para aislar nuevamente las venas pulmonares.

## Conclusiones

La ablación con radiofrecuencia de la fibrilación auricular es un procedimiento eficaz y seguro. El aislamiento de las venas pulmonares se obtuvo en todas las venas tratadas. El éxito clínico se logró en el 80% de los pacientes y no se presentaron complicaciones agudas. La ablación con radiofrecuencia representa una alternativa de tratamiento para pacientes con fibrilación recurrente y sintomática que no responda al tratamiento farmacológico.

## Referencias bibliográficas

1. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-225.
2. Tsang T, Miyasaka Y, Barnes M, Gersh B. Epidemiological profile of atrial fibrillation: a contemporary perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:1-8.



3. Go A, Hylek E, Phillips K, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. Estudio ATRIA. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
4. Wellens HJJ. Atrial fibrillation –the last big hurdle in treating supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1994;331:944.
5. Jais P, Haissaguerre M, Shah D, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-576.
6. Haissaguerre M, Jais P, Shah D, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-666.
7. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. *Circulation* 1999;100:1879-1886.
8. Marine J, Dong J, Calkins H. Catheter ablation therapy for atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:178-192.
9. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:1979-2030.
10. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-941.
11. Levy S, Camm J, Saksena S, et al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:443-445.
12. Schwartzman D, Lacomis J, Wigginton W. Characterization of left atrium and distal pulmonary vein morphology using multidimensional computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1349-57.
13. Lemola K, Sneider M, Desjardins B, et al. Computed tomography analysis of the anatomy of the left atrium and the esophagus: implications for left atrial catheter ablation. *Circulation* 2004;110:3655-3660.
14. Tops L, Bax J, Zeppenfeld K, et al. Fusion of multislice computed tomography imaging with three dimensional electroanatomic mapping to guide radiofrequency catheter ablation procedures. *Heart Rhythm* 2005;2:1076-1081.
15. Hynes J, Mart C, Artman S, Naccarelli G. Role of intracardiac ultrasound in interventional electrophysiology. *Curr Opin Cardiol* 2003;19:52-57.
16. Johnson S, Seward J, Packer D. Phased-array intracardiac echocardiography for guiding transeptal catheter placement. *PACE* 2002;25[pt 1]:402-407.
17. Marrouche N, Martin D, Wazni O, et al. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2710-2716.
18. Gonzalez M, Otomo K, Shah N, et al. Transeptal left heart catheterization for cardiac ablation procedures. *J Interv Cardiac Electrophysiol* 2001;5:89-95.
19. Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim S. A novel method for non-fluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. *Circulation* 1997;95:1611-1622.
20. Oral H, Chugh A, Good E, et al. A tailored approach to catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2006;113:1824-1831.
21. Kowey P, Yan GX, Dimino T, Kocovic D. Overview of the management of atrial fibrillation: what is the current state of the art? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S275-S280.
22. Roden D. Risks and benefits of antiarrhythmic therapy. *N Engl J Med* 1994;331:785-791.
23. Crijns HJ. Rate versus rhythm control in patients with atrial fibrillation. *Drugs* 2005;65:1651-1667.
24. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870.
25. Allesie M, Boyden P, Camm J, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:769-777.
26. Jalife J. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:776-780.
27. Kato R, Lickfett L, Meininger G, et al. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2004-2010.
28. Chen SA, Haissaguerre M, Zipes D. Thoracic veins arrhythmias. Blackwell Futura 2004.
29. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:1100-1105.
30. Scanavacca M, Avila AD, Parga J, Sosa E. left atrial esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:960-962.
31. Schoonderwoerd B, Van Gelder I, Crijns J. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:153-168.
32. Verma A, Kilicaslan F, Pisano E, et al. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation* 2005;112:627-635.

---

Correspondencia:  
 Dr. Gerardo Pozas Garza  
 Email: gpozas@itesm.mx

# Sobre la posibilidad del origen psíquico del sufrimiento mental

• Dr. Manuel Ponzio Carrillo<sup>1</sup>

*“En efecto, en el transcurso de nuestras críticas creemos haber puesto de manifiesto que las tendencias normales del conocimiento sensible, totalmente animadas como están de pragmatismo y de realismo inmediatos, no determinan sino un falso punto de partida, sino una falsa dirección”.*

Gastón Bachelard

“La Formación del Espíritu Científico”<sup>1/2</sup>

## Depresión y sus orígenes

El 26 de febrero del 2008, el periódico “El País”, de España, publicó un artículo referente a los fármacos antidepresivos y al tema de su efectividad, en el que se hace referencia a la revisión que hizo la revista “Plos Medicine”:<sup>2</sup> “la diferencia en la mejoría entre los pacientes que toman placebos y aquéllos que consumen antidepresivos no es demasiado importante. Esto significa que las personas que sufren de depresión pueden mejorar sin tratamiento químico, ha explicado el profesor Irving Kirsch, del Departamento de Psicología de la Universidad de Hull. El estudio se basa en los antidepresivos más vendidos del grupo de los llamados ISR o inhibidores de la recaptura de serotonina, como fluoxetina, paroxetina y venlafaxina, la investigación sugiere que estos fármacos no tienen más efectos que los placebos en personas que sufren una depresión leve y para la mayor parte de los que sufren una depresión profunda; en lo que respecta a este último grupo, la diferencia está, quizá, más vinculada a una menor reacción de los pacientes a los placebos que a una reacción positiva a los antidepresivos, según el estudio, dado este resultado habría poca justificación para la prescripción de tratamientos antidepresivos, salvo si los tratamientos alternativos no han tenido resultados, señala Kirsch.”

Tal aseveración se escucha fuerte, y nos pone a pensar de nuevo sobre nuestra aún escasa comprensión del fenómeno depresivo. En el presente artículo se explicarán brevemente los aspectos generales del

fenómeno depresivo, dejando para el futuro revisiones detalladas de sus múltiples variantes; además, se revisan también algunos aspectos relacionados a la comprensión psicoanalítica sobre la depresión.

## Historia reciente

En la década de los ochenta fuimos testigos de la explosión en el conocimiento que las neurociencias tuvieron a la comprensión de la dinámica molecular y química de la sinapsis, así como el modo en que los neurofármacos actuaban a ese nivel, tanto para los llamados ansiolíticos, los antipsicóticos, así como los antidepresivos, la función de la catecolomina fue fundamental en el entendimiento. La euforia de aquel momento abría la posibilidad de llegar al conocimiento científico de las causas, el origen, el entendimiento de la enfermedad mental. Hoy, con los pies en el suelo, la lectura es diferente. El Dr. Víctor Reus, profesor de psiquiatría e investigador para el Centro de Neurobiología y la Conducta de la Escuela de Medicina en la Universidad de California, en San Francisco, responsable del capítulo sobre Trastornos Depresivos del libro de Howard Goldman, “Psiquiatría General”<sup>3</sup> escribe sobre etiología y patogénesis lo siguiente: “los estudios genéticos y los que se han hecho sobre los efectos de los antidepresivos específicos han permitido concluir que la mayor parte de los casos de depresión mayor recurrente tienen cierta base biológica. Esto no significa, sin embargo, que no estén implicados los factores psicológicos en la formación de síntomas o en la precipitación de la crisis de depresión de menor gravedad”, enseguida comenta: “los informes originales que sugieren que los pacientes con depresión endógena experimentan disminución de la actividad noradrenérgica o serotoninérgica en la actualidad parecen ser demasiado simplistas”. En la década de los setenta un grupo de expertos creó el DSM (manual diagnóstico y estadístico de la sociedad americana de psiquiatría en inglés) y posteriormente sus versiones I, II, III, IIIR y IV –cada cinco años, aproximadamente, se realizan revisiones de este manual. Este grupo se dispuso a trabajar para crear un manual sencillo y de fácil acceso, con el

<sup>1</sup> Jefe de Servicio de Psiquiatría, Hospital San José Tec de Monterrey.

argumento de que existía una falta de entendimiento entre colegas a la hora de establecer diagnósticos; ya que para un psiquiatra un paciente podría tener esquizofrenia y para otro, tratarse de una psicosis funcional; por lo que se requería homogeneizar el lenguaje entre colegas de la salud mental; el costo fue alto, se llegó a crear un texto amplio con criterios operatorios sencillos y claros, pero se sacrificaba la riqueza de una psiquiatría hasta entonces fenomenológica que buscaba llegar al entendimiento del síntoma psiquiátrico y sus fenómenos accesorios –una fenomenología que se propone describir el hecho o fenómeno tal como éste se da, dejarlo que emerja de datos originarios, “suspendiendo todo juicio”, un descubrimiento de las causas subjetivas y objetivas del carácter ilusorio de los objetos.<sup>4</sup>

Actualmente, casi todos los textos de psiquiatría incluyen en su parte fundamental semiológica la descripción que usa el manual DSM,<sup>5</sup> su presencia e influencia a crecido enormemente pues no existe idioma al que no se haya traducido, los exámenes de evaluación para la residencia de la especialidad lo utilizan en sus cuestionarios de preguntas. La riqueza y posibilidades que tenía la psiquiatría fenomenológica está en mi memoria con libros fundamentales como los textos de psiquiatría de Henri Ey,<sup>6</sup> la psicopatología, de Karl Jaspers,<sup>7</sup> entre otros. Todos los interesados en la depresión deberían leer el texto de Sigmund Freud llamado “Duelo y Melancolía” escrito en el año de 1917.<sup>8</sup>

### Patología del humor

En los párrafos siguientes se muestra la descripción de Th. Lempérière y A. Fèline<sup>9</sup> sobre el cuadro clínico, si bien el texto es antiguo, éste presenta claridad y sencillez en su descripción, nada ha cambiado en los textos actuales en lo relacionado a lo descriptivo del cuadro clínico. “En el origen, los llamados desórdenes del humor o del ánimo se cuentan entre los trastornos más comúnmente observados en la práctica psiquiátrica y en la práctica del médico general, las variaciones del humor, patológicas en cualidad y en intensidad, pueden ir de la depresión profunda a la elación maníaca, la distimia depresiva sería aún más frecuente que el humor expansivo y eufórico de la manía.

El acceso melancólico (la llamada depresión mayor) es un estado depresivo caracterizado por un profundo dolor moral; una inhibición psíquica y psicomotora con enlentecimiento y abulia; una perturbación de

las funciones biológicas, como insomnio y anorexia. El acceso melancólico evoluciona espontáneamente hacia la mejoría y su pronóstico está únicamente condicionado por el riesgo de suicidio que se presenta a todo lo largo de la crisis y que impone una vigilancia atenta.

### Modo de inicio

El acceso se constituye progresivamente por los primeros signos de insomnio y fatiga, la sintomatología se precisa en días o semanas o en algunos meses: sentimientos de incapacidad y de depreciación, indecisión creciente, dificultad para interesarse en sus ocupaciones o en las de otros, rumiaciones ansiosas sobre la salud o el futuro, ideas o gestos suicidas. En una cuarta parte de los casos la llegada del acceso melancólico parece favorecida por una causa psicológica: duelo, retiro, problemas financieros, entre otros; o más raramente de orden fisiológico: enfermedad infecciosa, intervención quirúrgica, puerperio, entre otros; o por la vía tóxica: por ejemplo por el uso de cortisona.

### Período de estado

El paciente presenta una mirada gris; los rasgos se muestran inmóviles y fijos; se muestra postrado e inerte, su actividad espontánea es reducida al mínimo; sus gestos son lentos, inciertos y dolorosos, puede permanecer así por horas, inmóvil, con la cabeza flexionada, en una actitud de concentración dolorosa; habla poco, espontáneamente, al interrogarlo responde con lentitud y con monosílabos, con un tono vago y monocorde; sus propósitos se acompañan de gemidos, mostrándose quejumbroso, con frecuencia reticente; el paciente trata de camuflar sus problemas o de minimizarlos (depresión sonriente).

En el caso del paciente deprimido ansioso la agitación se presenta con frecuencia en el primer plano del cuadro clínico.

### La inhibición y el enlentecimiento

Estas son características de la depresión melancólica: **Inhibición Intelectual:** La ideación es lenta (bradipsiquia) y pobre, los recuerdos son evocados con dificultad, los esfuerzos de atención y de reflexión se dificultan. El paciente se ve imposibilitado para seguir una conversación o para concentrarse en una lectura, su producción verbal es escasa, llevada casi al mutismo. Toda actividad es evitada o enlentecida. Los actos de la vida corriente demandan un esfuerzo desmedido, los cuidados personales y el arreglo son ignorados.

**Inhibición de la vida afectiva:** Existe una anestesia afectiva donde el enfermo se desespera, “no llega a emocionarse, no hay más sentimientos, nada lo conmueve”.

### **El dolor moral**

El paciente ha perdido el gusto por la vida, su espacio mental está invadido por una tristeza fundamental hecha al mismo tiempo de fastidio, de reproches y desesperanza. Es una tristeza profunda, permanente, independiente de circunstancias exteriores, nada le puede confortar al melancólico invadido de ese malhumor.

Su cenestesia es dolorosa: sensación de cabeza vacía, un malestar difuso, lasitud extrema, con frecuencia una sensación de opresión, de espasmos viscerales, de dolores difusos que se agregan a su inquietud.

Sufre dolorosamente de una astenia vital, se siente muy disminuido, incapaz de pensar o de decidir, impotente a reaccionar. Los estímulos que le rodean, que intentan distraerlo o empujarlo, no hacen más que aumentar sus sentimientos de incapacidad o de menosprecio; hace recuentos de sus insuficiencias, con tono acusatorio “yo tengo la culpa, me falta voluntad, no hago nada bien”; confiesa sus errores o sus faltas pasadas engrandeciendo lo sucedido en el pasado, el futuro le parece terrible; si se considera un enfermo está seguro de no recuperarse, si se siente culpable, de seguro es un castigo merecido e irremediable; sea lo que sea piensa “no hay solución, no hay nada para mí”.

### **El deseo de muerte y conductas suicidas**

La conciencia melancólica está dominada por la idea de muerte deseada, “es mejor desaparecer que sufrir esta tortura”, “sería lo mejor, que yo desapareciera”, es deseada y buscada como una obligación, como un castigo necesario, como la única solución posible.

El rechazo a comer es una manera de mostrar su rechazo a vivir, en los tiempos pasados no era raro que un melancólico se dejara morir.

Las conductas suicidas son frecuentes y graves, lo que justifica las medidas de vigilancia constante que deben ser llevadas a cabo frente a todo estado depresivo. La estadística revela que hasta un 15 por ciento logran suicidarse, por lo tanto, el riesgo es alto en todo momento: el suicidio inaugural del melancólico al inicio de una recaída; el que ocurre en el inicio de la recuperación, como un acto impulsivo; o el que sucede dentro del período de convalecencia.

En estos pacientes toda conducta suicida no debe verse con duda o considerarse “manipulación”, incluso intentos menores sólo anteceden al último y definitivo; la búsqueda de métodos eficaces da testimonio de la determinación de que nada va a detenerlo, ni los sentimientos familiares o religiosos, incluso el dolor físico; en ocasiones, el rapto impulsivo como lanzarse al vacío, el ahorcamiento, el uso de arma de fuego son las maneras de lograrlo. El suicidio puede acompañarse en rara ocasión de homicidios altruistas, como esa madre que mata sus hijos para “aliviarles del doloroso futuro que les espera”; y ese suicidio de venganza, en donde la rabia y el enojo son la razón, a manera de venganza, (que se tratará mas adelante) para causar pena y dolor a “los que permanecen en este mundo”.

### **Los síntomas somáticos**

El insomnio es constante y rebelde, penoso, variable, en ocasiones total. A veces al iniciar la mañana se acompaña de angustia por el día que está por vivir.

Los problemas digestivos son habituales: anorexia, malestar generalizado, constipación, adelgazamiento, trastornos neurovegetativos, crisis de sudor frío, puede manifestarse disminución del apetito sexual, amenorrea en ocasiones.

Los síntomas depresivos muestran frecuentes variaciones espontáneas en el transcurso del día, a veces se agrava por la mañana y mejora al llegar la noche.

### **Evolución**

La evolución espontánea en ocasiones va hacia la mejoría en seis ó siete meses como promedio, con algunos accesos cortos de algunas semanas, y otros más prolongados que pueden durar años; los accesos de largo tiempo pueden tender hacia la cronicidad.

Los psicofármacos recortan el período de la crisis, el restablecimiento se ve de manera progresiva por la mejoría del apetito, el humor se normaliza de manera más tardía; la corrección del sueño y del peso son signos fieles de recuperación, pero no se puede hablar de ésta mientras el paciente no recobre “su gusto por la vida”, así que son frecuentes las recuperaciones incompletas, con oscilaciones del ánimo; el tratamiento con los antidepresivos puede ser por meses.

### **Esa visible oscuridad**

En el verano de 1985, William Styron, importante escritor norteamericano de este siglo, autor de “Las confesiones de Nat Turner”, o “La decisión de Sophie”, se vio afectado por persistentes insomnios y

una inquietante sensación de malestar, primeros signos de una depresión profunda que abismaría su vida y lo llevaría al borde mismo del suicidio. En su libro “Esa visible oscuridad” da testimonio sincero y real de la lucha que libró para vencer la profunda depresión que lo mantuvo alejado de la literatura durante varios años. A continuación se presenta un fragmento del texto que ilustra con la riqueza de lenguaje su sentimiento personal al haber sufrido una condición depresiva: “Cuando por primera vez tuve conciencia de que era presa del mal, sentí la necesidad, entre otras cosas, de formular una enérgica protesta contra la palabra depresión; la depresión, como bien pocos ignoran, solía conocerse como melancolía, una palabra que aparece en inglés ya en el año de 1303 y sale a relucir más de una vez en Chaucer, quien en su empleo parece bien informado de sus matices patológicos. Diríase, sin embargo, que melancolía es una palabra mucho más apta y sugerente para las formas más funestas del trastorno, pero fue suplantada por un sustantivo de tonalidad blanda y carente de toda prestancia y gravedad, empleado indistintamente para describir un bajón en la economía o una hondonada en el terreno, un auténtico comodín léxico para designar una enfermedad tan seria e importante. Acaso el científico a quien generalmente se tiene por culpable de su uso corriente en los tiempos modernos, un miembro de la Johns Hopkins Medical School justamente venerado, el psiquiatra Adolf Meyer –nacido en Suiza– no tuviera muy buen oído para los ritmos más delicados del inglés y, por tanto, no se percatara del daño semántico que inflingía al proponer *depression* como nombre descriptivo de tan temible y violenta enfermedad. Como quiera que sea, por espacio de más de 75 años la palabra se ha deslizado anodinamente por el lenguaje como una babosa, dejando escasa huella de su intrínseca malevolencia e impidiendo, por su misma insipidez, un conocimiento general de la horrible intensidad del mal cuando escapa de todo control”.<sup>10</sup>

### Conocimiento y saber

Enfermedad o condición psicológica, es éste uno de los eternos conflictos entre la psicología y la psiquiatría –luego entonces, ¿a quién acudir a pedir ayuda?–, en estos últimos cincuenta años con la llegada de los fármacos antidepresivos, prácticamente la psiquiatría, como rama de la medicina, se habría apoderado del saber y el conocimiento del porqué de la enfermedad mental, es decir, la causalidad biológica de la psicopatología solía ser considerada hasta hace poco como lo valedero, y el asunto de la investiga-

ción estaría a cargo de una neurobiología al servicio de la psiquiatría; sin embargo, habría que pedirle un poco de humildad, de ahí la introducción de este artículo, la euforia de las neurociencias que consideraba haber llegado al fin último con la dinámica de la sinapsis ha pasado, hoy puede reconocerse la multifactoriedad de la enfermedad mental incluida la depresión, y el papel que lo emocional o psicológico, incluido lo ambiental, juegan como causas; hoy diríamos también sobre la genética de la enfermedades mentales, que el Dr. Kendler hace bien en aclararnos: “sin embargo, el estado actual del valor de lo genético puede llegar a exagerarse, estos desórdenes no son los clásicos trastornos genéticos como la fibrosis quística o la enfermedad de Huntington, en los cuales las personas que son portadores de la enfermedad inevitablemente la desarrollan, los factores de riesgo para la enfermedad psiquiátrica son mas de carácter probabilístico y no determinante”.<sup>11</sup>

Artículos recientes muestran el papel que la psicoterapia ha retomado en el tratamiento, el artículo de Thase Me<sup>12</sup> y col. muestran como hasta el 50 por ciento de los pacientes deprimidos no responden adecuadamente al tratamiento farmacológico y las opciones a considerar, así que una psicoterapia puede potencializar o generar un efecto adicional. El estudio llamado STAR-D confirmó que la psicoterapia, en este caso cognitiva, administrada en forma individual así como combinada con farmacoterapia suelen ser más efectivas.

### Depresión y dependencia

El psicoanálisis como teoría y práctica clínica han conseguido a través de la experiencia de muchos años enriquecer nuestro entendimiento de la condición depresiva. Un aspecto poco tratado en la comprensión de la depresión tiene que ver con la noción de dependencia; la condición humana presenta una visible necesidad desde su nacimiento a la dependencia, tal es menester del entorno para sobrevivir; en el caso del desarrollo mental necesita, tiene esa necesidad del otro, de los otros, de la madre para crecer, para convertirse, para desarrollarse, ¿en qué momento el sujeto se convierte en un ser aparte?, ¿emocionalmente independiente? ¿Habría a la par del desarrollo físico, un crecimiento, un proceso de maduración mental, independiente? Las diferentes maneras de ser, llámese personalidad o carácter, nos lo muestran claramente; las conductas de dependencia a los otros nos enseñan que el proceso de volverse independiente emocionalmente obedece a mecanis-

mos mentales complejos, un desarrollo mental aparte del físico debe ser tomado en cuenta, capacidades por conseguir –estructuras mentales– como aquella de poder considerar al otro como un ser separado y diferente; conseguir una identidad propia.

Ponemos en consideración el ejemplo de la relación con la pareja, con toda su complejidad que requiere de ambos esa capacidad, la posibilidad de considerar y de vivir mentalmente el cómo vive el otro, que como sujeto separado e independiente tiene su propio deseo y con el que no siempre se coincide, expectativas o deseos inconcientes que tienen su origen en la infancia podrían ser vividos, desplazados éstos en la pareja, y que si no son cumplidos pueden crear sentimientos de dolor, frustración, enojo y aun decepción.

De que puede temer un niño, si su madre lo protege, lo cuida, ella siempre podrá hacerlo, pero al mismo tiempo, sin ella nada tendría sentido, ¿no es esa en ocasiones la manera idealizada puesta en el otro, como una vieja ilusión de recobrar aquel paraíso perdido?, aquél que hacía ver con ilusión el devenir, que colorea los eventos de vitalidad, de gozo; pero si el otro desaparece llega el dolor, lo gris, la ausencia hace que desaparezca toda ilusión, toda posibilidad de gozo.

Un paciente depresivo de mi consulta, un hombre exitoso profesionalmente, después de que la esposa parte de viaje por una semana al otro lado del país, se muestra tranquilo los primeros días, luego tiene que dormir con una pequeña lámpara encendida durante la noche, ni él mismo se explica por qué, pero eso le permite dormir; pasan los días y parece que ya no tiene la misma energía, pues comienza a no concentrarse, prende la televisión en programas bobos que no vería regularmente, se siente como autómatas, como si sólo estuviera dejando que pasaran las horas, ya cerca del último día de la ausencia comienza a levantarse tarde, finalmente llega ella de nuevo, retorna a casa, y él ha sobrevivido, luego entonces todo vuelve a la normalidad.

Michèle Bertrand<sup>13</sup> explica que esta melancolía para algunos está constituida por una incapacidad para vivir la ausencia del otro, como si la capacidad de espera, de tolerancia, de crear en el pensamiento al ausente no existiera; de aprender una imagen, un símbolo, una recreación significativa que permita que todo siga igual, de crear la esperanza, la ilusión de que el otro va a regresar, habrá que tolerarlo, pos-

poner el placer de tenerlo cerca, de recrear la ilusión, sobrevivir, sentir que se tiene al ausente dentro de sí, que es parte de él, y justo es de eso de lo que carece el depresivo, de esa capacidad que seguramente debe desarrollarse con la ayuda de la madre, en algún momento, seguro para conseguirlo se necesitan un conjunto de sucesos o procesos si se le quiere llamar como un tecnicismo, para que nazca eso que permita la independencia.

Ya los pacientes lo presienten, en ocasiones como algunos que se encuentran en psicoterapia nos lo hacen saber, su miedo, su temor a depender, a necesitar ahora al terapeuta para sentirse bien, temen que luego todo lo ganado se pierda, como si aquéllo que se ha conseguido no esté sustentado, firme, y que ya sea propiedad de él, que lo ha ganado con el trabajo terapéutico, y seguramente no está lejos de algunas realidades, de aquellas psicoterapias que crean una dependencia, que si bien está presente siempre, debería ser sólo temporal, pasajera.

Siempre habría variedad de sustitutos para la dependencia: otras relaciones, idealizaciones; o bien, objetos que pueden ayudar a no pensar en la ausencia, en el vacío, en la carencia; y las sustancias como el alcohol, las drogas, la adicción al juego, serían intentos de negar o, por decirlo de otra manera, de anestesiar el deseo por el otro, de mitigar el dolor, claro, al final fracasan; o por qué no pensar en la anorexia en esas adolescentes que no pueden dejar de ser niñas, en donde toda la conducta anoréxica no fuera más que un intento de negar la incapacidad de independizarse de la madre.

El odio, ese otro afecto complejo que siempre se sitúa también detrás, de esa manifiesta sumisión, de esa pasividad del paciente depresivo expresada en las actuaciones, quizá el donjuanismo no sea más que otro ejemplo de ello; un odio puesto en otro lugar, en la suegra odiada o en el jefe malvado; el impulso de querer romper con la dependencia llevado a una conducta extrema podrían ser los crímenes pasionales, manera abrupta de querer acabar con aquéllo de quien se depende, como si destruyéndolos se terminara con todo el asunto y con la necesidad.

### Ciencia y conocimiento

Hasta hace poco se consideraba que el conocimiento adquirido fuera de la llamada investigación científica, no podía ser considerado valioso el proceder de la psicología o del psicoanálisis, el interés por sus des-

cubrimientos sobre el psiquismo humano era discutible, al respecto el Dr. Andre Green, psicoanalista prestigioso, comenta al respecto en el libro "El Inconciente y la Ciencia":<sup>14</sup> "Hoy quienquiera que se interese en la *psique* está obligado a admitir, por la pluralidad de sus campos de ejercicio, la necesidad de una articulación, desde el momento en que el sujeto de la ciencia es considerado el único depositario de un saber verídico el proyecto se vuelve por definición absurdo o imposible, el asunto es reconocer que hay otras formas del saber, el conocimiento que se puede obtener del arte, o de la filosofía, por ejemplo, todas las ramas en las que se ejercita el espíritu humano, ¿qué quedaría entonces de ese inmenso continente de obras de reflexión y de pensamiento producido por la civilización? Se entiende que en realidad el problema es menos epistemológico que político."

Hoy con modestia la psiquiatría reconoce que tiene que modificar su marco teórico en el que se fundamentan los conceptos contemporáneos, el artículo del Dr. Kendler,<sup>15</sup> profesor de psiquiatría y de genética en el Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, es contundente, el modelo para explicar la enfermedad mental debe basarse desde una compleja interacción entre aspectos biológicos, psicológicos y sociales, el modelo lineal que la ciencia ha usado tradicionalmente que funciona explicando desde una sola perspectiva los padecimientos mentales; un modelo biológico que implementa, pero no sustituye al modelo psicológico de nuestra comprensión (todas la enfermedades mentales podrían ser explicadas en términos de neurociencias moleculares).

Objetivación (la ciencia objetiva) y subjetividad (el saber adquirido por la experiencia) suelen aparecer como opuestos; el mundo externo y el mundo interno; habría que apostar por el diálogo para tratar de unificar el conocimiento, luego entonces podremos entender mejor los procesos mentales y encontrar mejores formas de tratar y de resolver el sufrimiento mental.

**Referencias bibliográficas:**

1. Gaston Bachelard. La Formación del Espíritu Científico, Contribución a un Psicoanálisis del Conocimiento Objetivo. 19 edición. Siglo XXI editores. 1993.
2. Irving Kirsch, B Deacon. Initial Severity and Antidepressant Benefits: A meta-Analysis of Data Submitted To The Food and Drug Administration. et al. Plos Medicine Vol. 5 Num. 2. February, 2008.
3. Howard Goldman. Psiquiatría General. 5ª edición en inglés. El manual Moderno. 5ª Edición. 2001.

4. Enciclopedia de la Filosofía. Garzanti Editore. Ediciones B.1992.
5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Masson, editores.
6. Henry Ey. Tratado de Psiquiatría. 8ª edición, Toray-Masson. 1978.
7. Karl Jaspers. Psicopatología General. 3ª edición. Editorial Beta. 1963.
8. Duelo y melancolía, obras completas de S. Freud. Ed. Biblioteca Nueva.
9. Th. Lemperière, A.Féline. Psychiatrie del Adulte. 4ª Edición, Masson. 1983.
10. William Styron. Esa Visible Oscuridad, memoria de la locura, el espejo de tinta. Ed. Grijalbo. 1992.
11. Kenneth S. Kendler, Carol A. Prescott. Genes, Environment, and Psychopathology. Understanding the causes of Psychiatric and Substance Use Disorders. The Guilford Press. 2006.
12. Thase Me, Friedman Es, Biggs MM y cols. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as a second step treatments: a STAR D report. Am J Psychiatry,164: 739-752, 2007.
13. Michéle Bertrand. Depression et Dependance á l, objet; pag.1087-1096. En Revue Francaise de Psychanalyse. Octubre, 2004.
14. R Dorey, C Castoriadis, E Enriquez, R Thom, J.Menechal, W H Fridman, G Berquez, A Green. El Inconciente y la Ciencia. Ammortu. 1994.
15. Kendler Ks: Explanatory models for psychiatric illness. Am J Psychiatry, 165: 695-702,2008.

Correspondencia:  
 Dr. Manuel Ponzio Carrillo  
 Email: mponzio@itesm.mx

## Información para los Autores

La revista AVANCES es el medio de publicación científica del Hospital San José Tec de Monterrey y de la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey y auspiciado por la Fundación Santos y De la Garza Evia en Monterrey, Nuevo León, México.

La revista AVANCES se publica tres veces al año y solamente recibe manuscritos originales de todas las áreas de la Medicina Clínica, la Investigación Básica en Bio-medicina, Educación Médica y Humanidades Médicas.

Todos los trabajos enviados deberán de apegarse a los formatos que se describen abajo, y serán sujetos a revisión por expertos y por el Comité Editorial para dictaminar su aceptación.

La revista AVANCES considerará las contribuciones en las siguientes secciones:

- Artículos originales
- Artículos de revisión
- Casos clínicos
- Casos clínico-patológicos
- Cartas al editor

### REQUISITOS COMUNES A TODOS LOS MANUSCRITOS

Todos los manuscritos se deberán enviar por triplicado, incluyendo tablas y figuras. Los manuscritos deberán estar escritos correctamente en lengua española (castellano).

El texto deberá estar escrito a máquina o en impresora, con un tipo de letra no menor a "Times New Roman" a 12 picas, a doble espacio, en hojas de papel blanco bond tamaño carta, con márgenes de cuando menos 25 mm. (1 pulgada), utilizando un solo lado de la hoja y comenzando cada una de las secciones en página nueva.

El resumen, el texto, los reconocimientos y agradecimientos, las referencias, tablas, figuras y pies de figuras deberán estar en hojas por separado.

Se numerarán las páginas en forma consecutiva comenzando con la página frontal, y se colocará el número en el extremo inferior derecho de cada página.

Todos los manuscritos deberán venir acompañados de una carta del autor principal dirigida al comité editorial de la revista AVANCES, solicitando la revisión y, en su caso, la publicación del manuscrito.

### PÁGINA FRONTAL

Todos los manuscritos deberán contener una la página frontal que tendrá:

- Título completo del trabajo
- Nombre y apellido(s) de cada autor
- Adscripción: los departamentos institucionales en los cuales se realizó el trabajo, nombre y dirección actual del autor responsable de la correspondencia y al que se le solicitarán los reimpresos (corres-ponding author)
- Un título corto de no más de 40 caracteres, contando espacios y letras (running title)
- De 3 a 6 palabras clave para facilitar la inclusión en índices internacionales.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Todas las referencias bibliográficas se presentarán de acuerdo con las indicaciones de la Reunión de Vancouver (Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se proporcionan para publicación en revistas biomédicas. Bol Of Sanit Panam 1989; 107: 422-437).

Se indicarán con números arábigos en forma consecutiva y en el orden en que aparecen por primera vez dentro del texto.

- En el caso de los artículos publicados en revistas periódicas aparecerán en la forma siguiente:

Somolinos-Palencia J. El exilio español y su aportación al estudio de la historia médica mexicana. Gac Méd Méx 1993;129:95-98.

- Las referencias a libros tendrán el siguiente modelo:

Aréchiga H, Somolinos J. Contribuciones mexicanas a la medicina moderna. Fondo de Cultura Económica. México, 1994.

- Las referencias a capítulos en libros aparecerán así:

Pasternak RC, Braunwald E. Acute myocardial infarction. En: Harrison's Principles of Internal Medicine. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (Eds.) McGraw-Hill Inc. 12a. Edición New York, 1994, pp 1066-1077.

### TABLAS

Deberán presentarse a doble espacio, numeradas en forma consecutiva con caracteres arábigos en el orden citado dentro del texto, con los títulos en la parte superior y el significado de las abreviaturas, así como las notas explicativas al pie.

### FIGURAS, GRÁFICAS E ILUSTRACIONES

Deberán ser profesionales y fotografiados en papel adecuado de 127 x 173 mm. (5 x 7 pulgadas). El tamaño de las letras, números, símbolos, etc. deberán permitir una reducción sin que se pierda la nitidez. Cada figura deberá estar marcada al reverso con lápiz blando para indicar su número, el apellido del primer autor, y con una flecha que señale la parte superior, para facilitar su correcta orientación.

Las fotografías de medio tono deberán ser de excelente calidad y contrastes adecuados, y se enviarán sin ser montadas. No se aceptarán copias en blanco y negro de fotos en color. Sólo podrán aceptarse un máximo de seis fotografías por artículo. Para la publicación de ilustraciones a color, los autores deberán aceptar el costo que cotice la imprenta.

Los pies de figura aparecerán escritos a doble espacio, en hoja aparte, con numeración arábica. Se explicará cualquier simbología y se mencionarán los métodos de tinción y/o la escala en las figuras que lo requieran.

### REQUISITOS ESPECÍFICOS

#### Artículos originales

Resumen

Se presentará en un máximo de 2000 palabras, e indicará el propósito de la investigación, los procedimientos básicos (selección de la muestra, de los métodos analíticos y observa-



cionales); principales hallazgos (datos concretos y en lo posible su significancia estadística), así como las conclusiones relevantes.

#### *Introducción*

Deberá incluir los antecedentes, el planteamiento del problema y el objetivo del estudio en una redacción libre y continua debidamente sustentada en la bibliografía.

#### *Material y métodos*

Se señalarán claramente las características de la muestra, los métodos o descripción de procesos empleados con las referencias pertinentes, en tal forma que la lectura de este capítulo permita a otros investigadores, realizar estudios similares. Los métodos estadísticos empleados, cuando los hubiere, deberán señalarse claramente con la referencia correspondiente.

#### *Resultados*

Deberá incluir los hallazgos importantes del estudio, comparándolos con las figuras o gráficas estrictamente necesarias y que amplíen la información vertida en el texto.

#### *Discusión*

Deberán de contrastarse los resultados con lo informado en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el trabajo.

#### *Conclusión*

Cuando aplique. Deberá formular recomendaciones finales basadas en los resultados del trabajo de investigación.

#### **Artículos de revisión**

Estos serán sobre un tema de actualidad o de relevancia médica o educativa, escrita por una persona con suficiente dominio del área sobre la cual se realice el artículo.

Las secciones y subtítulos serán de acuerdo con el criterio del autor. Su extensión máxima será de 20 cuartillas.

Las figuras y/o ilustraciones deberán ser las estrictamente necesarias, no siendo más de seis, la bibliografía deberá ser suficiente y adecuada y en la forma antes mencionada. Se recomienda que el número no sea menor de 50 citas para este tipo de artículos.

#### **Casos clínico-patológicos**

Esta sección tiene el propósito de contribuir al proceso de la educación médica continua. Los manuscritos deberán contener la exposición y discusión de un caso clínico relevante y su correlación con los hallazgos patológicos, imagenológicos o moleculares que fundamenten el diagnóstico final.

En un máximo de 10 cuartillas se hará la presentación del caso, la historia clínica y los estudios de laboratorio, imagenología y registros eléctricos; la discusión clínica incluyendo el diagnóstico diferencial; la presentación de los hallazgos macroscópicos, microscópicos y en su caso, bacteriológicos y moleculares que fundamenten el diagnóstico final; la correlación clínico patológica y las referencias bibliográficas así como las lecturas recomendadas. Se podrán incluir un máxi-

mo de cinco ilustraciones (tablas, gráficas y/o fotografías) (se requieren originales) que se refieran a los datos clínicos, imagenológicos, de laboratorio y a los resultados del estudio anatomopatológico.

#### **Casos clínicos**

Deberán constar de introducción, presentación del caso, discusión, ilustraciones y/o imágenes y bibliografía, con una extensión máxima de 10 cuartillas.

#### **Cartas al editor**

Pueden tratar sobre temas relacionados con manuscritos publicados previamente o con temas científicos del ámbito de interés de la revista AVANCES.

Tendrán una extensión de una cuartilla y media como máximo. Se permite una figura o tabla y no más de 10 referencias bibliográficas.

En caso de tratarse de comentarios sobre algún trabajo publicado, y si el tiempo lo permite, se buscará enviar la carta al autor de trabajo original para que, en caso de que este lo considere, se pueda publicar, al mismo tiempo, un comentario de este autor.

#### **Proceso de Publicación**

Se notificará a los autores de la recepción su trabajo y se les comunicará el número interno de seguimiento del manuscrito.

El costo de la publicación de fotografías o cualquier imagen en color será por cuenta del autor. Una vez que los trabajos sean aceptados para su publicación, se le notificará al autor principal. Inmediatamente previo a la impresión, se le harán llegar al autor principal copias del formato final del trabajo para su corrección. En caso de no recibir corrección alguna, se procederá a su publicación.

---

Enviar los trabajos a:

**REVISTA AVANCES**

**OFICINA EDITORIAL**

Hospital San José Tec de Monterrey

Av. Morones Prieto #3000 Pte.

Col. Los Doctores, Monterrey,

Nuevo León. México 64710

Teléfono: (81) 83471010, exts. 3211 y 2579

e-mail: avances@hsj.com.mx

www.hsj.com.mx/publicaciones