



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CIUDAD JUÁREZ

Publicación del Programa de Médico Cirujano del Instituto de Ciencias Biomédicas • Vol. 2 • No. 6 • Octubre-diciembre 2003

Expresiones Médicas

"Escribir da vida al conocimiento"

Linfangioma Cervical Gigante:

Revisión de la Literatura y Caso Clínico

Dr. César Villatoro Méndez, Erica Vianney Alvarado Méndez, Karla Ivonne Baca Morales, Rosa Isela Castillo Soriano, Juan Carlos Israel Hernández García, Hilda Bibiana Hinojosa Mena, Hugo Alberto Luna Torres, Juan Pablo Pérez Gutiérrez, Bertín Ramírez González

Fiebre de Origen Desconocido

(Tipo Clásico): Protocolo Diagnóstico de 5 Fases

Jesús Romo Martínez, Julián Muñoz A.

Evaluación de la Genotoxicidad del Peróxido de Hidrógeno y de Luz UV en Linfocitos Humanos mediante Electroforesis Unicelular Alcalina (Ensayo Cometa)

**César Pedroza Roldán,
Guillermo Bojórquez Rangel**

Carcinógenos y Anticarcinógenos en los Alimentos

Francisco R. del Valle Canseco





PUBLICACIÓN DEL PROGRAMA
DE MÉDICO CIRUJANO DEL INSTITUTO
DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

Su función prioritaria es la docencia, adecuadamente vinculada a la investigación y la extensión. La formación integral que reciben sus estudiantes en conocimientos, habilidades y valores, les permite ser competitivos y abiertos al cambio

COMITÉ EDITORIAL

Presidente

Carlos A. Becerra Laguna

Director

Karla I. Baca Morales

Subdirector

Cintia I. Katajiri Batista

Administrador

Quetzal Xitlali Rosales Rosales

Secretario

Yazmín Pérez Martínez

Vocales

Roberto E. Delgado Adame

Thierry Hernández Gilsoul

María Fuentes Torres

José L. Nava Hernández

Eunice H. Rodríguez Ayala

Jesús Romo Martínez

Lydia A. Jurado Reza

Karla M. Vásquez Gómez

Angel A. Espinoza Gaucín

CONSEJO EDITORIAL

Director:

Dr. Hugo Staines Orozco

Dr. Rafael Cataño Calatayud

Dr. Enrique Vanegas Venegas

Dr. Carlos Cano Vargas

Dr. Hugo Roo y Vázquez

Dr. Antonio Ramírez Nájera

Dr. Rubén Garrido Carmona

Dr. Dante Casale Menier

Dr. Gregorio Mendoza Benavente

Dr. Rafael Corral Palacios

Dr. Luis Flores Montaño

Dr. Guillermo Bermúdez Medina

Dra. Patricia del Corral Duarte

Dra. Elisa Barrera Ramírez

Dra. Judith Núñez Morales

Dr. Jorge I. Camargo Nassar

Dr. Arturo J. Valenzuela Cuarón

Dr. Miguel Paz Barahona

CONTENIDO

Carta del Editor	4
<i>Carlos Alberto Becerra Laguna</i>	

Carta del Consejo Editorial	6
<i>Dr. Guillermo Bermúdez Medina</i>	

Anomalías del Uraco: Seno Uracal. Presentación de un Caso Clínico y Revisión de la Literatura	8
<i>Dr. César Villatoro Méndez, Jesús Alberto Quiroz López, Desdémona García Cervera, Alba Denise Terrazas Rangel, Blanca Lilia Ortiz Morales, Roberto Medina González, Gabriela Kelly Salas, María Elena Soto Erives, Daniel Josaphat López Vázquez</i>	

Linfangioma Cervical Gigante: Revisión de la Literatura y Caso Clínico	12
<i>Dr. César Villatoro Méndez, Erica Vianney Alvarado Méndez, Karla Ivonne Baca Morales, Rosa Isela Castillo Soriano, Juan Carlos Israel Hernández García, Hilda Bibiana Hinojosa Mena, Hugo Alberto Luna Torres, Juan Pablo Pérez Gutiérrez, Bertín Ramírez González</i>	

Quiste Tímico Gigante: Caso Clínico del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Ramón y Cajal en Madrid España	16
<i>Dr. Rubén Garrido Cardona, Dra. Elisa Barrera Ramírez, Eric Sandoval Alvidrez, Roberto Huerta Chávez, Ricardo Flores Ramos, Lydia Jurado Reza</i>	

Fiebre de Origen Desconocido (Tipo Clásico): Protocolo Diagnóstico de 5 Fases	19
<i>Jesús Romo Martínez, Julián Muñoz A.</i>	

Evaluación de la Genotoxicidad del Peróxido de Hidrógeno y de Luz UV en Linfocitos Humanos mediante Electroforesis Unicelular Alcalina (Ensayo Cometa)	26
<i>César Pedroza Roldán, Guillermo Bojórquez Rangel</i>	

Carcinógenos y Anticarcinógenos en los Alimentos	30
<i>Francisco R. del Valle Canseco</i>	

Reflujo Vesicoureteral Primario. Revisión de la Literatura	38
<i>Carlos Alberto Becerra Laguna</i>	

Bases para la Publicación de Artículos en la Revista Expresiones Médicas	43
--	----

Expresiones Médicas es una publicación trimestral del Programa de Médico Cirujano del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Impreso en: Imprenta Universitaria, con un tiraje de 1000 ejemplares.

PRECIO UNITARIO \$ 30.00 PESOS
PRECIO SUSCRIPCIÓN \$ 100.00 PESOS

EXPRESIONES MÉDICAS

“Escribir da vida al conocimiento”

Publicación del Programa de Médico Cirujano
del Instituto de Ciencias Biomédicas
de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez

Dr. Felipe Fornelli Lafón
Rector

Q. B. P. Héctor Reyes Leal
Secretario General

M. C. D. Ernesto Morán García
Director del Instituto de Ciencias Biomédicas

Dr. Hugo Staines Orozco
Jefe del Departamento de Ciencias Médicas

Dr. Rafael Cataño Calatayud
Coordinador del Programa de Médico Cirujano

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Hugo Staines Orozco
Director

COMITÉ EDITORIAL

Carlos A. Becerra Laguna
Presidente

Karla I. Baca Morales
Director

FORMATO Y COMPOSICIÓN

Coordinación General de Comunicación Social/ Marco A. López

Impresión



D. R. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, 2003

Carta del Editor

Es una enorme satisfacción el poder estar con ustedes de nueva cuenta, es ya el 6° número de nuestras ediciones y sin duda alguna es un hecho que la revista *Expresiones Médicas* es un importante medio de difusión de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, ya que está reflejado en el entusiasmo, dedicación y entrega de quienes compartimos esta gran responsabilidad.

Constantemente la revista evoluciona y adquiere mayor aceptación, la comunidad médica comienza a reconocer el trabajo que se ha realizado durante más de un año, el cual ha sido de formación e integración de nuestro comité. Se han aportado nuevas ideas, pensamientos más amplios, y diferentes criterios, de los cuales se ha beneficiado esta revista.

Se ha observado mayor participación de autores en nuestras últimas publicaciones, algunos de ellos ya conocidos, y otros en especial que nos gustaría mencionar, desde luego, sin quitar crédito a los demás autores que de igual manera son la base y el sustento de la revista. Los estudiantes de la carrera de Biología han participado con nosotros en la publicación de trabajos de investigación, los cuales son de gran importancia científica.

Con lo anterior, nos damos cuenta que día con día, la revista *Expresiones Médicas* se expande más allá del ámbito médico y por lo tanto, involucra otras áreas relacionadas con las

Ciencias Biomédicas. Esperamos que dichas aportaciones perpetúen durante los siguientes números y así, se logre abarcar demás temas e investigación que sean de utilidad e interés para nuestros lectores.

Esperamos que se logre una mayor participación por parte de los alumnos de Medicina, ya que la revista está enfocada principalmente a fomentar el hábito de la escritura, de la lectura y la investigación, elementos indispensables entre otros, que no deben omitirse en la formación de un estudiante de Medicina. Debido a esto, los docentes que colaboran en dicha formación, tienen por igual, el deber y la responsabilidad de llevar a cabo esta misión tan importante, que de una forma u otra hemos tratado de realizar a lo largo de nuestra existencia como revista de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.

Por último, agradecemos a todos los que han favorecido el desarrollo de esta revista, en especial a los autores, que sin ellos dichos cambios no sucederían, y de igual forma damos las gracias a los lectores, los cuales han sido nuestra mayor visión y nuestro motivo de continuar con esta tarea tan valiosa.

Carlos Alberto Becerra Laguna
Presidente del Comité Editorial

Carta del Consejo Editorial

El tiempo en la estancia de nuestra escuela de Medicina me hace volver al pasado, que cuando una vez iniciándose, habiendo carencias en todo, a veces era más la ilusión de recibir por parte del estudiante enseñanzas y el maestro para aportar sus conocimientos que también en uno han tenido su evolución necesaria, antojándose no completa todavía.

Así mismo, ahora recordando el pasado y viviendo el presente, voy viendo, observando y razonando en los congresos estudiantiles la presentación de casos en el hospital y sobre todo en las sesiones editoriales en esta revista. Veo con placer y orgullo de maestro que se han modificado en forma progresiva cada vez mejor por una madurez como perseverancia, sensatez en los ahora alumnos, y sobre todo en los que forman el Comité Editorial de la revista.

Se puede en las sesiones discutir como buscar los rumbos adecuados para elegir artículos, con la mejor sabiduría, para encontrar los trabajos aquí impresos, los cuales se tornan un problema candente en su selección frecuentemente.

Una de las características del maestro actual deseada o solicitada por el alumnado en lo que se refiere al punto que

son las estrategias de aprendizaje y que en fondo hay gran intención que es la mística en sí de nuestra revista, por lo que se han estado llevando pasos seguros cada vez mejor a la proyección de cada edición en cada número que se publica.

No crean que estas se puedan parar o suspender, ya que estoy seguro dando mi opinión personal, la base de un idealista como maestro es ver al alumno sin jactarse de paternalista, que sea mucho mejor en todos los sentidos, siendo uno de estos la satisfacción que cada alumno hace al editar la revista.

También es veraz observar que la Medicina es abrumadora hoy en día por la cantidad de información que debe de leer y estudiar, se antoja un sueño de estudiar Medicina conteniendo el "Romanticismo", ese tan especial en la carrera de Medicina. La revista tiene eso, ese sueño y creatividad, las dos están unidas por los estudiantes y los maestros con gran equilibrio más que humano, sencillamente espiritual y es lo que vale al fin, el proseguir colaborando con la revista en el papel de consejero editorial, se nos hace un honor, distinción y reconocimiento como maestro de Medicina aspectos que debemos de pensar siempre cuando uno entre al formar el Consejo Editorial para esta revista que lleva su nombre de Expresiones Médicas.

Dr. Francisco Guillermo Bermúdez Medina

Anomalías del Uraco: *Seno Uracal. Presentación de un Caso Clínico y Revisión de la Literatura*

Dr. César Villatoro Méndez*, Jesús Alberto Quiroz López**, Desdémona García Cervera**, Alba Denise Terrazas Rangel**, Blanca Lilia Ortiz Morales**, Roberto Medina González**, Gabriela Kelly Salas**, María Elena Soto Erives**, Daniel Josaphat López Vázquez**

RESUMEN

Las anomalías del uraco al igual que las del conducto onfalomesentérico se manifiestan por el ombligo húmedo; ambas patologías son raras y se pueden confundir. El diagnóstico amerita un alto índice de sospecha clínica y estudios paraclínicos que están a nuestro alcance como: Radiografía de abdomen, ultrasonido, cistouretrografía y fistulografía. El presente caso se trata de femenino de 13 años de edad atendido en el servicio de Pediatría del Hospital General de Cd. Juárez, Chih., presentando masa en región umbilical con salida de material purulento y fétido. El manejo fue resección quirúrgica. El diagnóstico patológico final fue de seno de uraco sin evidencia de malignidad.

ABSTRACT

The urachal anomalies as the yolk stalks are characterized for the wet umbilicus; both are rare and can be confused. The diagnosis requires having a high clinical suspicion and simple studies like: Abdominal radiography, ultrasound, cystourethrogram and fistulogram. This case is about a 13 years old adolescent, that was seen by the pediatricians in Hospital General de Cd. Juárez, Chih., she presented a mass on the umbilical region with purulent and fetid material. Her management was surgical resection. The pathology report was urachal sinus without malignance.

**Jefe del servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital General de Ciudad Juárez, Titular de la Clínica de Pediatría de la UACJ*

***Estudiantes de 10° semestre del Programa de Médico Cirujano de la UACJ*

INTRODUCCIÓN

Las anomalías del uraco pasan frecuentemente desapercibidas en la práctica médica, porque usualmente son raras, asintomáticas, y con frecuencia no se piensa en ellas, los signos diagnósticos no son relevantes si no hay infección.¹

El tiempo normal de caída del cordón umbilical se encuentra entre los 3 días y 2 meses, la presencia de ombligo húmedo nos debe hacer sospechar la existencia de una patología congénita de las estructuras que se encuentran en el anillo umbilical.²

La frecuencia hombre/mujer es de 2:1. La incidencia es de 2 casos por cada 300,000 ingresos en pediatría, pero hay hallazgos en autopsias de 1 de cada 5,000 nacimientos.³

El uraco permeable puede ser una anomalía única o asociarse a otras patologías como síndrome de prune belly.^{10,11}

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 13 años de edad que ingresa al servicio de Pediatría del Hospital General de Cd. Juárez del Instituto Chihuahuense de Salud, el 1° de

abril del 2003 con cuadro clínico de 3 días de evolución, con ampolla a nivel de cicatriz umbilical con salida de pus y material acuoso fétido (**Fig. 1**), disuria y dolor intenso en región periumbilical que se irradiaba a fosa iliaca derecha.

A la exploración física presentó resistencia muscular en hemiabdomen derecho, dolor a la palpación superficial y profunda en epigastrio, mesogastrio e hipogastrio, cicatriz umbilical con pus en el fondo y ruidos peristálticos disminuidos en intensidad y frecuencia. La frecuencia cardiaca es de 80/min., frecuencia respiratoria 23/min., temperatura 36°C, peso 47 kg. (P50), talla 153 cm (P50). Resto de exploración física negativa.

El diagnóstico de ingreso fue de infección de vías urinarias bajas y probable apendicitis complicada.

En los exámenes de laboratorio se encontró una ligera leucocitosis a expensas de neutrófilos en un 72%, con hemoglobina, hematócrito y plaquetas normales, el examen general de orina reportó nitritos y abundantes bacterias.

La paciente tiene antecedentes de vida sexual iniciada, retraso en la menstruación de aproximadamente una semana, como

diagnóstico diferencial se piensa en la posibilidad de embarazo ectópico roto, foliculo roto y cistitis. Se indicó prueba de embarazo en sangre y sonograma pélvico, reportándose negativos para embarazo.

Cistouretrografía sin alteraciones vesicales ni comunicación a cicatriz umbilical.

La radiografía de abdomen se reportó abundante gas en asas de intestino delgado con materia fecal abundante y con íleo a nivel de hipogastrio.

El ultrasonido reportó la presencia de líquido libre en cavidades a nivel de saco de Douglas. No se observa ovario derecho y la apéndice se observa sin alteraciones. No se observaron colecciones periapendiculares.

Con sospecha de ombligo húmedo secundario a patología uracal se practicó laparotomía infraumbilical encontrando un seno uracal infectado, material purulento amarillento y un litro en el interior del seno. Se reseca el seno y se revisa cavidad peritoneal. No se encuentran otras alteraciones.

En el estudio histopatológico del tejido vesical se obtuvo como resultado un uraco persistente con proceso inflamatorio crónico, necrosis y fibrosis, sin malignidad. El cultivo del material purulento reportó: *Streptococo pneumoniae*.



Figura 1. Ampolla a nivel de cicatriz umbilical de la cual salía pus y material acuoso fétido.

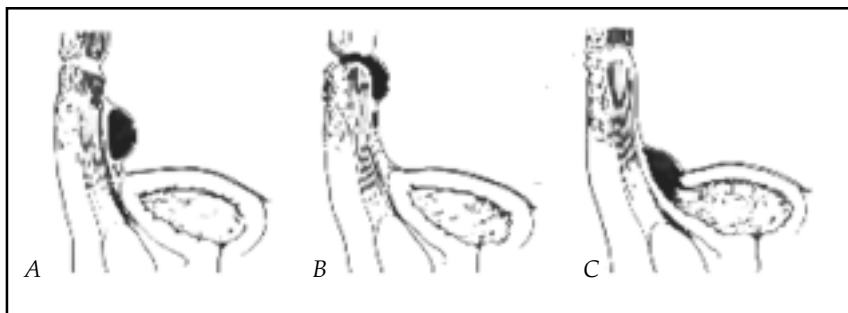


Figura 2. A) Quiste uracal; B) Seno uracal externo; C) Divertículo uracal. (De Perlmutter, A. D.: *Urachal Anomalies*. En Harrison, J. H. y col.: [Eds]: *Campbell's Urology*. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1979).

DISCUSIÓN

Embriología: La alantoides conecta el seno urogenital con el ombligo. El seno urogenital es la parte ventral de la cloaca o futura vejiga manteniendo una forma de cilindro alargado, que antes de la 7ª semana de gestación recibe a los conductos mesonéfricos. Por lo general, la alantoides está obliterada a nivel del ombligo para la 15ª semana, quedando representada por un cordón fibroso o uraco que se extiende desde la cúpula vesical al ombligo. La formación del uraco se relaciona directamente con el descenso de la vejiga, iniciándose este descenso hasta la 18ª semana. Para la 20ª semana está bien separada del ombligo y el uraco estirado se convertirá en el ligamento umbilical medio.^{3,4,8}

Existen 4 anomalías del uraco:

1. Uraco permeable o fístula del uraco: Ocupa un 15% de las alteraciones, el canal se encuentra abierto desde la vejiga hasta el ombligo.
2. Quiste del uraco: Ocupa un 36%, no hay conexión entre la vejiga y ombligo.
3. Seno uracal: Es el más común se presenta en un 49%, la boca y la bolsa se encuentran proyectadas hacia el ombligo.
4. Divertículo uracovesical: No se sabe que lugar ocupa, la boca de la bolsa se encuentra hacia la vejiga.^{1,5,6,7} (Fig. 2)

Otras patologías del anillo umbilical son las remanencias del conducto onfalomesentérico (Fig. 3).²

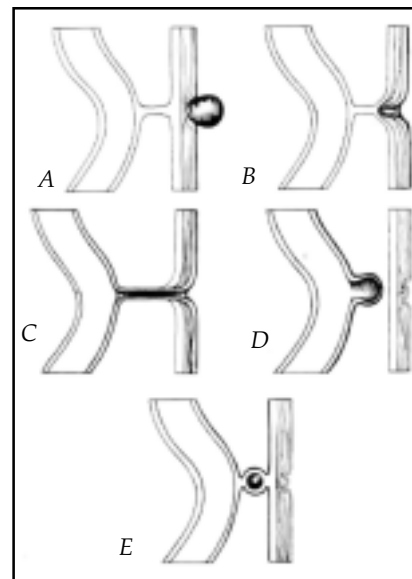


Figura 3. Vestigios del conducto onfalomesentérico. A) Pólipo mucoso; B) Seno umbilical; C) Conducto onfalomesentérico permeable; D) Divertículo de Meckel's; E) Quiste entre vejiga y pared abdominal. (A to E, From Ravitch MM, et al: *Pediatrics Surgery*, 3rd ed. Chicago, Year Book Medical, 1979).

Los síntomas más frecuentes en anomalías de la persistencia del uraco son:^{2,3,4,6,7}

- Descarga periumbilical (42%)
- Masa umbilical (33%)
- Dolor abdominal (22%)
- Disuria (2%)

Cuando hay drenaje a la vejiga son de predominio urinario, si no existe el drenaje encontramos fiebre, dolor en flanco, hipersensibilidad y dolor suprapúbico y síntomas irritativos que incluyen el desarrollo de hematuria.⁸

El uraco permeable debe ser sospechado cuando el cordón umbilical esta aumentado de tamaño y edematoso o cuando su desprendimiento normal se retrasa.⁵

Las complicaciones más frecuentes revisadas en la bibliografía es la infección y la malignización (los tumores incluyen: Glandular, coloide, papilar o anular). El tratamiento adecuado para un uraco permeable requiere la excisión de todo el tejido anómalo. Estos tumores son relativamente resistentes a la radioterapia y quimioterapia. Puede ocurrir a cualquier edad, desde jóvenes hasta la 8ª década de la vida.^{8, 9, 12}

El diagnóstico de persistencia de uraco es difícil, debido a la poca frecuencia, al igual que en este caso su cuadro clínico nos orientaba a

otras patologías de mayor frecuencia como las mencionadas anteriormente, las cuales se descartaron con los estudios ya mencionados. Sin embargo, un diagnóstico temprano es de mejor pronóstico.

CONCLUSIONES

La persistencia del conducto del uraco es una patología poco frecuente que cuando se presenta suele pasar desapercibida como en el caso descrito anteriormente. La más frecuente es la del seno del uraco y se manifiesta por ombligo húmedo, secreción en la cicatriz umbilical, dolor y eritema; sabemos también, que este tipo de lesiones pueden malignizarse. Esto lo corroboramos con el estudio anatomopatológico que se le realizó a la paciente en donde se reportó seno del uraco descartando malignidad.

De acuerdo a la literatura revisada, el método diagnóstico de elección para este caso es: Historia clínica completa con un alto índice de sospecha para patología

congénita del ombligo, fistulografía, que nos ayuda a descartar los diferentes diagnósticos diferenciales que hemos mencionado, cistouretrografía y ultrasonido (**Tabla 1**).

El tratamiento de elección es quirúrgico, llamó la atención en esta paciente que presentaba una litiasis en el interior del seno, lo cual lo hace todavía más raro. Actualmente existen nuevos métodos de abordaje como la laparoscopia, la cual disminuye complicaciones y estancia intrahospitalaria, menor tiempo de cirugía, lo que lleva a la rápida recuperación del paciente.

Se sugiere que ante la presencia de secreción en la cicatriz umbilical independientemente de la edad, dolor y disuria, y ante el retraso de la caída del cordón umbilical a más de 2 meses se piense en persistencia del conducto del uraco y/o persistencia del conducto onfalomesentérico. Haciendo el diagnóstico temprano y con tratamiento adecuado tiene muy buen pronóstico.

Pruebas	SENO URACAL		QUISTE URACAL		URACO PERSISTENTE	
	Realizadas	Diagnóstico	Realizadas	Diagnóstico	Realizadas	Diagnóstico
VCUG	16	1 (6.25%)	8	1 (12.5 %)	1	1 (100%)
Fistulografía	9	9 (100%)	0	0	0	0
Ultrasonido	8	4 (50%)	4	4 (100%)	3	1 (33 %)
IVU	1	0	5	0	2	2 (100%)

Tabla 1. Métodos diagnósticos más efectivos.

VCUG.- Cistouretrograma; IVU.- Urograma excretor. (Bartley G. Cilento, Jr, Stuart B. Bauer, Alan B. Retik, Craig A. Peters, Anthony Atala; *Anomalías uracales: Definiendo la mayor modalidad diagnóstica; Urología Pediátrica; 1998*).

Referencias Bibliográficas

1. Guray A., Sogut A., Ermis B., Özdemir O., Ozbey H., Quiste del Uraco; Eastern Journal of Medicine 5 (2). 2000. Pp: 76 a 78
2. R. Luque Mialdea, R. Martín-Crespo Izquierdo, A. Casanova; Patología umbilical: Remanencia del uraco en el lactante; Revista Pediátrica de Atención Primaria. Volumen 1. Número 4. Octubre/Diciembre 1999. Pp: 47 a 50
3. J. A. Nieto García, M. L. García Fernández, F. Martín-Vegue Puig; Caso de absceso como forma de presentación de un quiste de uraco; Centro de Salud Jaime Vera, Madrid
4. Dr. A. Jalón Monzón, O. Rodríguez Faba, J. García Rodríguez, M. Díaz Sotres, J. Fernández Gómez, S. Escaf Barmadan, J. Regadera Sejas; Actinomicosis uracal: A propósito de un caso; Actas urológicas españolas; 26. (7). Julio/Agosto 2002. Pp: 519 a 522
5. Harrison, J. H. y col; Urología de Campbell's; Edición 59; Editorial Panamericana; Volumen 2. Pp: 2061 a 2064
6. Bartley G. Cilento, Jr, Stuart B. Bauer, Alan B. Retik, Craig A. Peters, Anthony Atala; Anomalías uracales: Definiendo la mayor modalidad diagnóstica; Urología Pediátrica. 1998. Pp: 120 a 122
7. Samiya Razvi, Ramón Murphy, Edward Shlasko, Charlotte Cunningham-Rundles; Separación retardada del cordón umbilical atribuible a anomalías del uraco; Pediatrics. Volumen 108. Número 2. Agosto 2001.
8. Stephen B. Freedman; Índice de sospecha. Caso número 1. Diagnóstico: Quistes del uraco infectados; Pediatrics in Review. Volumen 22. Revista 6. Junio 2001.
9. Stanley Zaslau, Michael E. Gribetz, Pamela D. Unger, Anthony J. Vine, Lester B. Katz; Adenocarcinoma del uraco enmascarada como una masa en cuadrante inferior derecho; The Mount Sinal Journal of Medicine. Volumen 66. No. 5 y 6. Octubre/Noviembre 1999. Pp: 327 a 329
10. Marco A. Durán Padilla, Victoria Rivero de Jesús, Berenice Macías Jiménez; La variante letal del Síndrome de Prune Belly, Informe de dos casos. Volumen 62. Número 3. Julio/Septiembre 1999. Pp: 206 a 209
11. Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson; Nelson Tratado de Pediatría; Edición 16; Editorial McGraw-Hill Interamericana. Pp: 1784 a 1789
12. F. Contreras Chova, A. E. Jerez Calero, R. Santana Delgado, Ma. J. Miras Baldo, E. Carbona López; Emisión Espontánea de Líquidos a través del Cordón Umbilical; Anales Españoles de Pediatría. Volumen 57. Número 01. Pp: 79 a 80
13. Jeffrey A. Cadeddu, Karen E. Boyle, Michael D. Fabrizio, Peter G. Schulam, Louis R. Kavoussi; Laparoscopic Management of Urachal Cysts in Adulthood; The Journal of Urology 2000. Volumen 164. Pp: 1526 a 1528
14. Katherine A. O'Donnell MD, Philip L. Glick MD, Michael G. Caty MD; Pediatric Umbilical Problems; Pediatric Clinics of North America. Volumen 45. Número 4. Agosto 1998

Linfangioma Cervical Gigante: *Revisión de la Literatura y Caso Clínico*

Dr. César Villatoro Méndez*, Erica Vianney Alvarado Méndez**, Karla Ivonne Baca Morales**, Rosa Isela Castillo Soriano**, Juan Carlos Israel Hernández García**, Hilda Bibiana Hinojosa Mena**, Hugo Alberto Luna Torres**, Juan Pablo Pérez Gutiérrez**, Bertín Ramírez González**

RESUMEN

Los linfangiomas son malformaciones congénitas del sistema linfático, de etiología desconocida cuya localización más frecuente es el cuello. Son de naturaleza benigna, y tienen un crecimiento lento e infiltrativo, alcanzando tales dimensiones que pueden afectar estructuras vitales. Se presentan en 1 de cada 12,000 nacimientos. El diagnóstico se realiza mediante la exploración física y para determinar la extensión de la lesión podemos valernos de imagen por resonancia magnética (IRM) o tomografía axial computarizada (TAC). Anteriormente el tratamiento de primera elección era la resección quirúrgica. Actualmente se han utilizado varias sustancias esclerosantes, destacando el OK-432 con el objeto de evitar las complicaciones de la cirugía. El propósito de este artículo es la presentación de un caso clínico y la revisión de nuevos métodos terapéuticos.

*Jefe del servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital General de Ciudad Juárez, Titular de la Clínica de Pediatría de la UACJ
**Estudiantes de 9º semestre del Programa de Médico Cirujano de la UACJ

ABSTRACT

Lymphangiomas are congenital malformations of the lymphatic system. The etiology remains unknown, and the most frequent location is the neck. These malformations show a benign nature and are slow growing and infiltrative tumors. They can reach such dimensions that can compromise vital structures. The incidence of lymphangiomas is 1 in 12,000 births. The diagnosis is made possible by physical examination and to determine the tumor extension we can use magnetic resonance image (MRI) or computed tomography (CT). Previously the first choice treatment was surgery. At present, multiple sclerosant substances are being used, as OK-432 with the purpose of avoid surgical complications. The aim of the current revision is present one case of lymphangioma and the review of new therapeutic procedures.

INTRODUCCIÓN

Los linfangiomas son malformaciones congénitas relativamente raras del sistema linfático. El término linfangioma procede del griego y significa literalmente tumor de linfa. Ocurren aproximadamente en 1 de cada 12,000 nacimientos y aún así el linfangioma es la masa cervical más común en niños. Su incidencia es igual en ambos sexos, tanto en la raza negra como en la blanca y más del 90% se detectan antes de los 2 años. Es un tumor benigno de crecimiento lento e infiltrativo, con invasión de regiones vecinas, el cual

puede comprometer la vía respiratoria o digestiva; principalmente en la etapa neonatal.^{15, 16, 17, 18, 19} Su localización más frecuente es en la región cervical 75%, en región axilar 20%, en el mediastino 5% y área retroperitoneal, pelvis e ingle en menos del 1%. Cuando radican en cuello, generalmente en triángulo posterior detrás del músculo esternocleidomastoideo, su frecuencia es doble en el lado izquierdo, probablemente debido a que el conducto torácico entra en la vena subclavia sobre ese lado.^{1, 2, 9, 12, 15, 18, 19}

Morfológicamente se clasifican en cuatro tipos: 1) Linfangioma simple, formado por pequeños vasos linfáticos de paredes delgadas, 2) linfangioma cavernoso, constituido por vasos linfáticos pequeños con capas conectivas de grosor irregular entre ellos, 3) linfangioma o higroma quístico, cuando está compuesto por grandes espacios linfáticos macroscópicos que poseen revestimiento de colágeno y músculo liso y 4) linfangioma mixto.^{9, 18}

Macroscópicamente estas lesiones son masas quísticas multilobulares, compuestas de quistes individuales cuyo diámetro

varía de 1 mm a 5 o más cm. Son de consistencia blanda, renitente y a veces a gran tensión, lo que da la apariencia de tumor sólido. Microscópicamente presentan cavidades vasculares con paredes reducidas a una capa endotelial rodeadas por un soporte fibroelástico en los quistes jóvenes y fibrohialino en los maduros.^{9,14,19}

La evaluación del linfangioma amerita múltiples modalidades de imagen. La IRM es la mejor forma de evaluar la extensión del tumor y su relación con las estructuras neurovasculares o la asociación eventual con anomalías venosas. En este estudio se observan masas multiloculares de líquido. Después de la administración de medio de contraste, las paredes o septos se hacen más evidentes.^{1,9}

El diagnóstico diferencial no es difícil, ya que su localización y consistencia son generalmente muy típicas. Además, es la lesión del cuello que más transilumina.¹⁴

Las complicaciones están en función del sitio donde se localice la lesión y el tamaño. El 2 o 3% de todos los higromas cervicales están asociados con prolongaciones mediastínicas que en algunos casos llegan hasta el diafragma.¹⁴ Excepcionalmente puede degenerar a sarcoma de grado bajo.^{1,2,9}

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Masculino de 17 horas de vida extrauterina con madre y padre de 16 años, producto de primera gesta, a término, eutócico, con un peso de 4.300 kg y talla de 47 cm. Se le aplicó oxígeno al nacer por presentar tiros intercostales.

Ingresa al servicio de Urgencias del Hospital General de Ciudad Juárez Chihuahua el día 18 de julio del 2003 por presentar una tumoración cervical izquierda, de aproximadamente 15.7 cm de longitud por 13.2 cm en sentido transversal por 8.1 cm en sentido an-

teroposterior (**Fig. 1, 2, 3**), de tipo quístico en el centro y de consistencia blanda en la periferia que se extiende hasta la región del hombro izquierdo.

Al resto de la exploración física se encuentra un paciente masculino, normocéfalo, con ruidos cardiacos rítmicos, campos pulmonares con murmullo vesicular, abdomen blando, depresible, sin presencia de visceromegalias y con ruidos peristálticos disminuidos, miembros pélvicos y torácicos sin alteraciones. En el servicio de Urgencias se solicita ingreso a la Unidad de Cuidados Intesivos Neonatales de esta institución para ser valorado por Cirugía Pediátrica. El día del ingreso se manejó con ayuno, soluciones calculadas, albúmina, ceftriaxona, amikacina, metamizol, vitamina K y se pidieron exámenes de laboratorio. El día 19 de de julio se le indica dieta con 15 ml de fórmula sin lactosa al 8% por medio de sonda orogástrica pero se observa que es poco tolerante para la vía oral por presentar un residuo gástrico de 20 ml, por lo que se indica microestimulación con 5 ml de la misma fórmula por técnica de residuo, agregándose además a las indicaciones furosemide y se suspende la vitamina K. El día 20 de julio se agrega cisaprida y se programa un ultrasonido de cuello abarcando la masa quística, hemocultivo, coprocultivo, urocultivo y telerradiografía de tórax. El día 21 de julio presenta distensión abdominal e ictericia por lo que se inicia fototerapia, continua con protección de ojos y genitales, además se suspende furosemide, el hemocultivo se reporta negativo. El día 22 de julio se coloca catéter percutáneo y se agrega pargeverina a las indicaciones. El mismo día se reportan los exámenes de laboratorio con una hiponatremia de 129 meq/L, hipercalemia de 5.2 meq/L, hemoglobina de 10.4 gr/dl por lo que se repone el sodio con 6.1



Figura 1. Paciente masculino con presencia de tumoración cervical izquierda.



Figura 2. Las dimensiones de la tumoración eran de aproximadamente 15.7 cm de longitud, por 13.2 cm en sentido transversal, por 8.1 cm en sentido anteroposterior.



Figura 3. La tumoración era de tipo quístico en el centro y de consistencia blanda en la periferia que se extendía hasta la región del hombro izquierdo.

ml de Na hipotónico en 18 ml de solución glucosada al 5 %, a 1 ml/hr y se transfunde un paquete de concentrado eritrocitario, se reporta hemocultivo negativo. El día 23 de julio el reporte del ultrasonido confirma que es una lesión multiquística, multiseptada, no vascularizada, además de que se reporta una hemoglobina de 9.9 gr/dl, el coprocultivo programado se reporta negativo. El día 26 de julio el paciente presenta polipnea por lo cual se comienza con oxigenación ambiental a 3 litros por minuto y se sugiere tratamiento con OK-432. El día 28 de julio se suspende la fototerapia. El 29 de julio presentó secreción verdosa del linfangioma cervical por lo que se programó una resonancia magnética de la masa quística. El 30 de julio se reporta estudio de resonancia magnética como una masa cervical del triángulo posterior izquierdo con extensión hacia parte posterior y estrecho torácico superior, la parte anterior es septada con contenido hemorrágico por lo que se relaciona con un linfangioma tipo III o higroma quístico. El 31 de julio se suspende la ceftriaxona y amikacina, oxigenación ambiental y se indica que la zona de la fistula en el linfangioma se cubra con gasa plástica. El día 3 de agosto se suspendió la pargoverina y se pasa a cuidados intermedios de UCI-N. El 4 de agosto se agrega ketoconazol, enjuague bucal con agua bicarbonatada y fexal. El día 5 de agosto los familiares del paciente solicitan alta voluntaria para recibir otro tipo de tratamiento.

DISCUSIÓN OK-432

El linfangioma es una malformación congénita del cuello y el cráneo. Es un tumor benigno de naturaleza infiltrante y que carece de demarcación definida, además tiene la capacidad para comprometer estructuras vitales

por lo que es difícil de resear quirúrgicamente. Por tanto, se han buscado nuevas formas de tratamiento para el linfangioma con la finalidad de evitar el tratamiento quirúrgico. En los pasados 17 años, varios reportes han mostrado resultados exitosos en lo que respecta al uso de OK-432 para el tratamiento de linfangiomas de la cabeza y cuello en niños. Fue Ogita el que introdujo el uso del OK-432 para el tratamiento de los linfangiomas irresecables, reportando su experiencia en 1987. El OK-432 se produce al incubar el cultivo de estirpes de baja virulencia pertenecientes al *Streptococo piogenes* del grupo A de origen humano con penicilina G potásica, seguido de una liofilización de la mezcla; proceso por el cual, la bacteria pierde la capacidad de producir estreptolisina S. La aplicación del OK-432 consiste en aspirar el líquido del quiste, y sustituirlo por un preparado de 0.1 a 0.2 mg en 10 ml de solución salina. Cuando la cantidad de líquido quístico es menor a 20 ml, se sustituye con la misma cantidad y si la cantidad de líquido rebasa los 20 ml, sólo se inyectan 20 ml de solución como máximo. En caso de haber cavidades dentro del quiste sin comunicación sólo se inyecta de 1 a 2 ml en estas.^{11, 20} El mecanismo por el cual el OK-432 causa regresión del linfangioma es por medio de la destrucción de células endoteliales en el canal linfático debido a la inflamación inducida por la droga.²¹ Se cree que la acción del OK-432 es como inmunorregulador, actúa aumentando las citoquinas como interferon-gamma, IL-1*, IL-2 o TNF, además de activar macrófagos, células NK, y linfocitos T. Durante la fase inflamatoria predominan neutrófilos y macrófagos, pero después de unos días predomina la actividad de linfocitos y células NK, con elevación del TNF y la IL-6. Otro

mecanismo de acción sugerido es que provoca regresión al inducir apoptosis del endotelio linfático que concuerda con la ausencia de daño a la piel que lo cubre, se incrementa la permeabilidad, por lo tanto, aceleran el drenaje linfático, se incrementa el flujo originando una disminución de espacio linfático.¹¹ Los resultados se logran de semanas a meses. Algunos linfangiomas lograron reducción después de la primera aplicación, pero es mejor esperar hasta dos meses para una segunda aplicación sólo si lo requiere. Las reacciones adversas únicas han sido temporalmente la fiebre y una reacción inflamatoria local que ocurre en casi todos los casos inmediatamente después de la administración de la droga por varios días, pero resolviéndose en 5 o 6 días, dos efectos adversos mayores fueron: Celulitis cervical y obstrucción de vías aéreas, con un resultado satisfactorio.²¹

En un estudio realizado con linfangiomas macroquísticos se obtuvo un resultado del tratamiento significativamente mejor comparado con los pacientes con lesiones mixtas o microquísticas.⁸

Otras alternativas de tratamiento son el uso de sustancias esclerosantes como el Ethibloc y la bleomicina. Se realizó un estudio, donde se utilizó la inyección intralesional de bleomicina en 16 pacientes, obteniendo excelentes resultados en 44% de los casos con la resolución clínica completa, y sólo en el 12% de los casos hubo una pobre respuesta, lo que sugiere que la inyección de bleomicina intralesional es una terapia efectiva con resultados comparables de una resección quirúrgica. Tiene efectos secundarios mínimos como fiebre, vómito, celulitis y despigmentación que presentaron 6 pacientes.

El Ethibloc es un derivado de una proteína de maíz que se utilizó en 14 pacientes, donde los resultados fueron excelentes en 9 de

los casos, de los cuales 5 eran macroquísticos y 4 mixtos. Las complicaciones fueron moderadas y ocurrieron de 2 a 4 días después de la terapéutica, siendo tratadas con AINE's. El escape del Ethibloc ocurrió en 10 casos entre 2 semanas a 3 meses por una abertura de la pared del quiste, sin consecuencias. En ningún caso se presentó fibrosis pulmonar, como en pacientes tratados con OK-432 y el seguimiento de los pacientes fue de 6 meses a 4 años. Aunque aún no

ha sido aprobado por la FDA (Food and Drugs Administration), considerando necesario la realización de un estudio con una muestra más grande.⁶

En lo que respecta al tratamiento quirúrgico, se comprueba que la resección quirúrgica representa un riesgoso plan terapéutico, ya que las nuevas sustancias esclerosantes tienen menos complicaciones, como infecciones, seromas, hematomas, lesiones de estructuras importantes

(nervio laríngeo recurrente y nervio facial) y menor riesgo de recurrencia, además de la mejor apariencia estética ya que no dejan una cicatriz.⁷

En este paciente no se pudo realizar el tratamiento con OK-432, ya que el Hospital General de Ciudad Juárez no cuenta con la posibilidad de importar este producto. El paciente fue referido a una institución en el Paso, Texas por petición de los familiares.

Referencias Bibliográficas

1. Castellote A., Vázquez E., Vera J., Piqueras J., Lucaya J., Garcia PP, Jiménez JA. Cervicothoracic lesions in infants and children. *Radiographics* 1996. 19. Pp: 583 a 600
2. Garrido PM, Quilis EJ, Ledesma GL, Periró IJ, Santos de Vega S, Culubret OM. Linfangioma quístico abdominal infectado: Una causa poco frecuente de abdomen agudo. *Anales de Pediatría* 2002. 57. Pp: 274 a 276
3. Schmit B., Schimpl G., Hollwarth ME. OK-432 therapy of lymphangiomas in children. *Eur J Pediatr*. 1996. Agosto. 155 (8). Pp: 649 a 652
4. Ogita S., Tsuto T., Deguchi E., Tokiwa K., Nagashima M., Iwai N.. OK-432 therapy for unresectable lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg*. 1991 Marzo. 26 (3). Pp: 263 a 268
5. Ogita S., Tsuto T., Nakamura K., Deguchi E., Tokiwa K., Iwai N. OK-432 therapy for lymphangioma in children: Why and how does it work? *J Pediatr Surg*. 1996. Abril. 31 (4). Pp: 477 a 480
6. Dubois J., Garel L., Abela A., Laberge L., Yazbeck S. Lymphangiomas in Children: Percutaneous Sclerotherapy with an alcoholic solution of zein. *Radiology* 1997. 204. Pp: 651 a 654
7. Algahtani A., Nguyen LT, Flageole H., Shaw K., Laberge JM. 25 year's experience with lymphangiomas in children. *Journal pediatric surgery* 1999. Julio. 34 (7). Pp: 1164 a 8
8. Orford J., Barker A., Thonell S., King P., Murphy J. Bleomycin: Therapy for Cystic Higrroma. *Journal of Pediatric Surgery* 1995. Septiembre. 30 (9). Pp: 1282 a 1287
9. Rautio R., Keski-Nisula L., Laranne J., Laasonen E. Treatment of Lymphangiomas with OK-432 (Picibanil). *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2002. 26. Pp: 31 a 36
10. Luzzatto C., Midrio P., Tchaprassian Z., Guglielmi M. Sclerosing treatment of lymphangiomas with OK-432. *Arch Dis Child*. 2000. 82. Pp: 316 a 318
11. Sung MW., Lee DW., Kim DY., Lee SJ. Sclerotherapy with picibanil (OK-432) for congenital lymphatic malformation in the head and neck. *The laryngoscope*. 2001. 111. Pp: 1430 a 1433
12. Holder T.M., Ashcraft K.W., "Cirugía pediátrica", editorial Interamericana, México, D.F. 1987. Pp: 1136 a 1140
13. Lozoya, J., "Pediatría quirúrgica", editorial Porrúa, 1a edición, México, D.F. 1959. Pp. 389 a 394
14. Benson, Mustard, Ravitch, Snyder, Welch, "Cirugía infantil", Editorial Salvat, Tomo I, Barcelona, España. 1967. Pp: 215 a 221
15. Avellaneda A., Izquierdo M. Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras (CISATER) Marzo 2002
16. http://cisat.iscm.es/er/prg/er_bus2.asp?cod_enf=2915.htm
17. Revista de cirugía infantil. Volumen 10. Número 3. Septiembre del 2003, <http://www.revicipesur.org.ar/resumenes/res300.htm>
18. Avances en oncología pediátrica, Dr. José Manuel Ruano Aguilar, el cual es Cirujano Pediatra, y Jefe de Cirugía Oncológica pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría (INP), plática del manejo quirúrgico del linfangioma. <http://www.geocites.com/scpoc/page2.html>
19. Gimeno AM, Colomar PP, Gonzalez MI, Ollero CJ. Aspectos clínicos y morfológicos de los linfangiomas infantiles: Revisión de 145 casos. *Anales Españoles de Pediatría*. 1996. 45 (1). Pp: 25 a 28
20. Cruz M. Tratado de Pediatría. Editorial ERGON. Madrid España. 2001. Pp: 1393
21. Gigere C. Bouman, N. Sato Y., Burke D. Treatment of Lymphangiomas with OK- 432 (picibanil) Sclerotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002. Vol. 28. Pp: 1137 a 1144
22. Suzuki Y., Obana A., Gohto Y. Management of orbital lymphangioma using intralesional injection of OK-432. *Br J Ophthalmol*. 2002. 84. Pp. 614 a 617

Quiste Tímico Gigante: Caso Clínico del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Ramón y Cajal en Madrid España

Dr. Rubén Garrido Cardona*, Dra. Elisa Barrera Ramírez**, Eric Sandoval Alvírez***, Roberto Huerta Chávez***, Ricardo Flores Ramos***, Lydia Jurado Reza***

ABSTRACT

The following article present a case of a 49 year old male, that was admitted to the Thoracic surgical service of Hospital Santiago Ramon y Cajal in Madrid Spain. At admission he referred progressive dyspnea, irritative cough, and on exploration was detected: Absent of ventilatory flow in the left lung base, and low flow on the right lung base, as well as heart failure data, with bilateral jugular regurgitation and a systolic murmur follow by a protomesosystolic noise, all of these with weight loss of 6 kg. The radiological and sonographyc studies demonstrated a big tumor with cystic aspect in the right hemithorax that originated from the thymus, and it seems to be the biggest thymic cyst documented in a medical journal.

RESUMEN

El presente artículo expone el caso de un varón de 49 años de edad, que fue admitido al servicio de Cirugía de Tórax en el Hospital Santiago Ramón y Cajal de Madrid España. A su admisión presentó cuadro de disnea progresiva, tos seca, ausencia de ruidos ventilatorios en base pulmonar izquierda y disminuidos en base derecha, así como datos de insuficiencia cardiaca con ingurgitación yugular bilateral y soplo sistólico seguido de chasquido protomesodiastólico, todo esto con pérdida de 6 kg de peso. Los estudios radiológicos y sonográficos evidenciaron una enorme tumoración de aspecto quístico en hemitórax derecho que resultó ser de origen tímico y que parece tratarse del quiste tímico más grande documentado en una revista médica.

*Titular de la Nosología de Respiratorio de la UACJ

**Titular de la Nosología de Inmunología Clínica y Alergias de la UACJ

***Estudiantes del 6º semestre del Programa de Médico Cirujano de la UACJ

INTRODUCCIÓN

El timo se origina de la 3ª y 4ª bolsa de Ratque, alojándose en la región anterior y superior del mediastino. Logra su máximo desarrollo durante la pubertad, alcanzando 30 a 40 gr., a partir de lo cual inicia un proceso de involución fisiológica según avanza la edad, atribuyéndosele la formación de linfocitos T como función principal.

Entre los tumores primarios del mediastino, los quistes en general tienen una incidencia del 18%, los quistes tímicos del 1 al

2% y de los tumores del mediastino anterior ocupan entre el 2 y 3% de ellos, por lo que esta patología realmente es poco frecuente y de difícil detección debido a que en su mayoría estas lesiones pasan desapercibidas siendo su detección en muchos casos un hallazgo radiológico.

Existen dos tipos de quistes tímicos: Uniloculares con pared fina, los cuales no tienen una etiología bien definida, posiblemente derivados del conducto timo-faríngeo y multiloculares con pared gruesa, debidos a inflamación crónica, generalmente asociados a procesos neoplásicos como timomas, enfermedad de Hodgkin y seminomas.

Presentamos el caso de un quiste tímico de dimensiones inusuales que se manifestó clínicamente en forma muy diversa.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 49 años de edad referido al Hospital Ramón y Cajal, proveniente del hospital de Albacete, a donde acudió por presentar disnea de medianos a mínimos esfuerzos de 15 días de evolución, además de tos seca matutina en accesos desde hacia aproximadamente 1 año, rectorragias ocasionales,

pérdida de apetito y disminución de 6 kg de peso en los últimos dos meses. El paciente tiene antecedente de vida sedentaria común, dibujante de oficio, tabaquismo importante de 60 cigarros al día, conviviendo con perros durante toda su vida.

A la exploración física: Ingurgitación yugular bilateral, latido carotídeo rítmico e hiperdinámico; a la auscultación torácica, ruidos ventilatorios ausentes en base pulmonar izquierda y disminuidos en base derecha; la auscultación del área precordial evidencia soplo sistólico que no aumenta con la inspiración y se irradia a línea axilar anterior izquierda y va seguido de chasquido seco y brillante, protomesodiastólico; abdomen sin aparente compromiso.

Los estudios complementarios mostraron: Hemograma normal, hemostasia normal, bioquímica sanguínea con ligero aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT= 55 U/L), el resto normal; gasometría con pH de 7.427, pCO₂ de 36.2 mmHg, pO₂ de 67 mmHg. Electrocardiograma con ritmo sinusal, bloqueo incompleto de rama derecha, infarto del miocardio anteroseptal de edad indeterminada, posible hipertrofia ventricular derecha. La radiografía simple posteroanterior mostró una gran opacidad de aspecto tumoral que ocupaba gran parte del hemitórax derecho desplazando en forma importante el mediastino hacia la izquierda (Fig. 1 y 2). TAC de tórax que confirma la existencia de gran tumoración de densidad quística de 18 cm de diámetro, sin calcificaciones que ocupa gran parte del hemitórax derecho que desplaza el mediastino totalmente al hemitórax izquierdo (Fig. 3 y 4). La ultrasonografía, angiografía y

ecocardiografía informan cavidades cardiacas como normales con gran tumoración quística extracardiaca que comprime y desplaza las cavidades cardiacas y los elementos vasculares hacia la izquierda. La broncoscopia describe mucosa traqueal y bronquial de apariencia normal con alteración inflamatoria de la mucosa crónica avanzada y agudizada, con árbol bronquial derecho con datos de compresión extrínseca y deformación principalmente de bronquios mediales y basales con dislocación de la carina del lobar superior y el intermediario.

Sin diagnóstico preciso se decide resección por toracotomía lateral derecha, encontrando un quiste de dimensiones poco habituales, de pared nacarada en espacio pleural derecho, procedente de mediastino anterosuperior que comprimía los lóbulos inferior y medio de pulmón derecho. Dado que el tamaño del quiste superaba el de la incisión quirúrgica se decide drenarlo extrayendo 2,600 cc de líquido de características de agua de roca. Posteriormente se realizó periquistectomía y resección completa notando que se extendía hasta la celda tímica.

El estudio anatomopatológico fue informado como pieza irregularmente aplanada, membranacea de 9 cm de diámetro máximo sin contenido aparente, de cara interna lisa grisácea, dando como diagnóstico definitivo: Quiste gigante de origen tímico.

DISCUSIÓN

Los quistes tímicos constituyen una patología poco frecuente y de diagnóstico complicado, por el difícil acceso al tórax y específicamente al mediastino, principalmente



Figura 1. Radiografía simple posteroanterior, la cual mostró una gran opacidad de aspecto tumoral que ocupaba gran parte del hemitórax derecho desplazando en forma importante el mediastino hacia la izquierda.

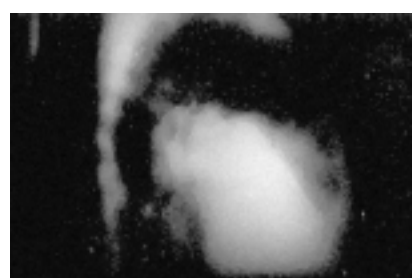


Figura 2. Radiografía simple lateral de tórax, en donde se evidencia la presencia de gran tumoración en hemitórax derecho.

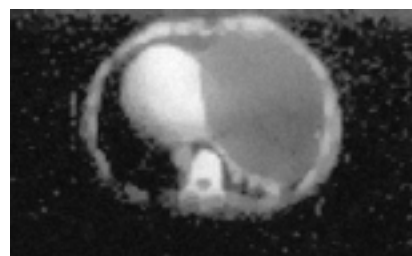


Figura 3. TAC de tórax que confirma la existencia de gran tumoración de densidad quística de 18 cm de diámetro, sin calcificaciones que ocupa gran parte del hemitórax derecho que desplaza el mediastino totalmente al hemitórax izquierdo.

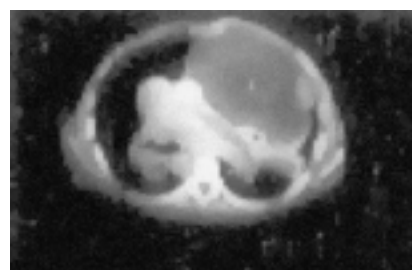


Figura 4. TAC de tórax a diferente nivel, con presencia de masa tumoral en hemitórax derecho.

cuando tenemos una lesión tumoral de contenido líquido en una región geográfica donde la hidatidosis es endémica como lo es España. Por otro lado tenemos la carencia de signos y síntomas particulares de esta entidad patológica. El caso presentado no fue la excepción en esta dificultad, manifestando signología y sintomatología muy florida:

Respiratoria, cardiológico, incluso con pérdida importante de peso. Por otra parte, el gran volumen del quiste, tan inusual, que incluso nos llevó a hacer una revisión bibliográfica, no encontrando descrito otro quiste de esta dimensión (2,600 cc) en la literatura médica, siendo el mayor el caso descrito por D. Hamon y colaboradores en el Hospital de

Cardiología de Burdeos, Francia, en 1992, de una paciente de 45 años con un quiste tímico de 2,000 cc, por lo que es posible que nos encontremos ante el quiste tímico de mayor volumen descrito en una revista médica.

Referencias Bibliográficas

1. Hamon D., Roudaut R. Compression Cardiaque par un volumineux kyste thymique en bissac. Arch Mal Coeur. 1992. 85. Pp: 363 a 366
2. McCafferty MH, Bahnson HT. Thymic cyst estending into the pericardium: A case report and review of thymic cyst. Ann thorac surg. 1982. 33. Pp: 503 a 506
3. Davis James W., M.D. and Florendo Fererico T., M.D. Symptomatic Mediastinal Thymic Cyst. Ann Thorac Surg. 1988. 46. Pp: 693 a 694
4. Fraile Guadalupe, M.D., Rodriguez-Garcia Jose Luis, M.D. Thymic cyst presenting a Horner's síndrome. Chest. 1992. 101. Pp: 1170 a 1171
5. Leibman A. J., Morehouse H. T., and M. Ziprkowski. Spontaneous rupture of a thymic cyst demonstrated by computed tomography. J. Comput Assist Tomogr. 1984. 8(3). Pp: 550 a 552
6. Lindfors Karen, M.D., Meyer Jake, M.D. Thymic cyst in mediastinal Hodgkin disease. Radiology. 1985. 156. Pp: 37 a 41
7. Veeze-Kuijpers B., Van Andel J. G. Case report: Benign thymic cyst following mantle radiotherapy for Hodgkin's disease. Clinical Radiology. 1987. 38. Pp: 289 a 290
8. Tollefsen Isak, Yoo Mekio. Thymic cyst: Is a correct preoperative diagnosis possible? Report of a case and review of the literature. Eur J Pediatr. 2001. 160. Pp: 620 a 622
9. Mullen Bradley, M.D. and J Richardson J. Davis, M.D. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. Ann Thorac Surg. 1986. 42. Pp: 338 a 345
10. Keen Stacey, M.D. and Libshitz Herman, M.D., Thymic Lesions. Experience with computed tomography in 24 patients. Cancer. 1987. 59. Pp: 1520 a 1523
11. Day Deborah, M.D., and Gedgudas Eugene, M.D. The Thymus. Radiologic Clinics of North America. 1984. 22(3). Pp: 519 a 538

Fiebre de Origen Desconocido (Tipo Clásico): *Protocolo Diagnóstico de 5 Fases*

Jesús Romo Martínez*, Julián Muñoz A.**

RESUMEN

A pesar de los avances tecnológicos que han revolucionado la ciencia médica, signos vitales como la fiebre, suelen ser motivo de frustración tanto para el enfermo, como para el médico tratante cuando el factor etiológico no está esclarecido. Ante situaciones como esta, es indispensable tener en mente una serie de pasos ordenados a seguir, que nos encaminen al diagnóstico de esta modalidad patológica. En este trabajo, se pretende reorganizar el protocolo diagnóstico de la Fiebre de Origen Desconocido (FOD) específicamente en su modalidad de presentación clásica. La mayoría de los autores expertos en el tema, recomiendan cuatro fases diagnósticas divididas según el tipo de equipo diagnóstico; la intención de esta revisión es agrupar la modalidad diagnóstica en cinco fases, como es desde comenzar con una evaluación clínica básica, continuar con una evaluación mínima invasiva, exploración invasiva, realizar exploraciones complementarias con indicación especial y evaluación del estado general respectivamente. Cabe señalar que los principios de dicha agrupación están basados según las necesidades de la evolución del paciente en general y se pretende reacomodar algunas modalidades diagnósticas según las prioridades clínicas.

ABSTRACT

Even with the technological advances that have revolutionized modern medicine, vital signs such as fever are a source of frustration to both the patient and the doctor treating him when the etiological factor has not been deciphered. When a situation like this is present, it is imperative to have in mind a series of steps that will put us on track to the diagnose of this pathological modality. The purpose of this work is to reorganize the diagnose protocol of Unknown Origin Fever (UOF), specifically in its classic presentation modality. The majority of the authors, experts

on the subject, recommend four diagnostical phases based on the type of diagnostic equipment; the intention of this revision is to group the diagnostical modality in five phases, which starts at a basic clinical evaluation, continuing with a minimum invasive evaluation, invasive exploration, complementary explorations with special indications and general state evaluation respectively. It is worth mentioning that the principles of such grouping are based according to the necessities of the evolution of the patient's state and that it is pretended that some diagnostical modalities are accommodated according to the clinical priorities.

INTRODUCCIÓN

Por el año de 1961 Petersdorf y Beeson, publican una revisión de 100 casos clínicos donde se muestran pacientes con temperaturas por encima de los 38 °C con tres semanas de evolución y sin diagnóstico exacto, a pesar de una semana intrahospitalaria.⁸ A este último respecto, autores como Durack y Street proponen una estancia hospitalaria de 3 días como máximo, para no catalogar el factor etiológico;⁷ sin duda, esto dependerá siempre de las condiciones generales del medio donde se de el caso. La fiebre de origen desconocido se ha

subcatalogado a la vez en distintos grupos. Es evidente que tenemos que reconocer que una FOD, es aún tarea difícil para el médico que se enfrenta ante el paciente con tales características. Cuando detectamos temperaturas exagerando por lo menos los 38.3 °C, fácilmente podemos excluir los padecimientos que nos condicionan a una hipertermia habitual sin superar dicho parámetro. Ahora bien, el antecedente de hipertermia de tres

**Estudiante de 10° semestre del Programa de Médico Cirujano de la UACJ, Consejero Universitario del ICB de la UACJ, miembro activo del Comité Editorial de la revista Expresiones Médicas*

***Medicina Interna. Hospital Universitario "Virgen de las Nieves". Universidad de Granada, España*

semanas de evolución (como mínimo para establecer grado de cronicidad), no evidenciar patología en la anamnesis y/o exploración física, así como tampoco detectar anomalías en estudios de laboratorio y gabinete (imagenología, trazos diagnósticos como: EKG, EEG, etc.), aseguramos que estamos frente a un síndrome febril de origen desconocido.⁴ Podríamos empezar aquí en subcatalogar la FOD en cuatro grandes grupos: Del tipo clásico que es el más estudiado, FOD en infección por VIH, fiebre con neutropenia, y nosocomial o la episódica recurrente, pero teniendo los tres datos mencionados, sería más fácil inclinarnos por FOD del tipo clásico. En segundo lugar, estaría bien pensar en la gama de posibilidades etiológicas que conlleven al síndrome y fácilmente

podemos catalogarlas en 4 grandes grupos del síndrome febril clásico: Enfermedades infecciosas presentándose en un 40% de los casos, neoplasias 20-25%, vasculitis-colágenas 10-15% y misceláneas en 25%.^{4,5,11} Un hecho destacable es que si exceptuamos a la infección por VIH y las infecciones oportunistas que con ella se relacionan, nos deja como resultado un criterio diagnóstico más exacto y más fácil de diferenciar.¹¹

ETIOLOGÍA DE LA FOD DEL TIPO CLÁSICO

Como ya hemos mencionado antes, es muy importante tener en mente la etiología infecciosa, pues es el primer grupo causal más común en la FOD a pesar de la evolución tecnológica que actualmente apoya a la Medicina en

el ámbito diagnóstico. Para la inclinación diagnóstica de origen neoplásico, debemos de considerar siempre a los pacientes mayores de 60 años principalmente y a pacientes en edad pico (20 años) en el caso de linfomas Hodgkin. Cuando se habla de procesos vasculíticos o por colagenosis, deducimos relativamente que el rastreo diagnóstico es hoy mucho más fácil por la innovación de los tests inmunológicos. Y por último, nos quedaría pensar en FOD desencadenada por alguna enfermedad catalogada dentro del grupo de misceláneos, cuando se han descartado los tres anteriores grupos; aunque en este caso se llevará a cabo un protocolo más exacto a fin de delucidar la patología causal y esto se explica porque el grupo misceláneo reúne

Enfermedad Infecciosa	Neoplasias	Vasculitis – Colagenosis	Miscelánea
Abscesos abdominales y pélvicos	Linfomas	Arteritis de células gigantes	Hepatitis granulomatosa idiopática
Infecciones de vías biliares	Leucemia	Enfermedad de Still	Sarcoidosis
Tuberculosis miliar y extrapulmonar	Carcinoma de colon	Vasculitis por hipersensibilidad a fármacos	Enfermedad de Crohn
Endocarditis infecciosa	Tumores hepáticos	Panarteritis nudosa	Microembolismo pulmonar
Prostatitis	Carcinoma pancreático	Lupus eritematoso sistémico	Tromboflebitis pélvica
Enfermedad pélvica inflamatoria	Hipernefroma	Enfermedad mixta del tejido conectivo	Fiebre medicamentosa
Espondilitis	Carcinomatosis diseminada	Espondilitis anquilosante	Neutropenia
Osteomielitis	Sarcomas	Arteritis de Takayasu	Hepatitis aguda alcohólica
Sinusitis	Metástasis	Enfermedad de Bechet	Cirrosis hepática
Abscesos dentarios	Mixoma auricular	Granulomatosis de Wegener	Tiroiditis subaguda
Abscesos cerebrales	Leiomiomas		Colitis ulcerosa
Infección por citomegalovirus	Angiolipoma renal		Hematomas ocultos
Infección por Ebstein-Barr			Hipertrigliceridemia
Brucelosis			Hipertiroidismo
Infecciones bacterianas susceptibles			Hipertermia central (SNC)
Paludismo			Fiebre ficticia y autoinducida
			Trastornos del ritmo circadiano

Tabla 1. Posibles causas etiológicas de FOD en nuestro entorno.

un grupo muy diverso de entidades nosológicas.¹¹

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la FOD del tipo clásico, consiste en relucir cualquiera de las tantas enfermedades que desencadenaría este signo clínico (**Tabla 1**).

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

Una estrategia eficaz, consiste en realizar un interrogatorio bien dirigido, una exploración física completa y rutinaria, complementados con la evaluación paraclínica dada por los estudios de imagen y laboratorio; que juntos nos encaminarán a realizar el diagnóstico diferencial de las enfermedades frente a cualquier síndrome patológico. Tratándose de FOD en cualquier modalidad, será conveniente siempre tener en cuenta una sistematización diagnóstica por pasos algorítmicos, que nos ahorren tiempo y nos conduzcan fácilmente al diagnóstico. No por ello debemos de generalizar la sistematización en todos los pacientes, recordemos que cada caso es individual y que apoyados en una evaluación clínica concisa mediante la anamnesis y exploración física, podemos ubicar y mejorar la situación del paciente al momento de aplicar el régimen diagnóstico.^{4, 7, 8, 11, 12}

Algo que es fundamental, es tener siempre presente que las causas más frecuentes de una FOD del tipo clásico son las infecciones y neoplasias, cuestiones que deben ser investigadas en primera instancia antes que las más raras a menos que haya algún factor sugestivo que contraponga esta situación.^{4, 5, 11} De manera general, una sistematización diagnóstica que nos lleve a buenos resultados, es aquella que está dividida en fases, comenzando desde una

entrevista médica de rutina hasta llegar a los estudios más especializados.^{13, 22} En este apartado, se propone un protocolo diagnóstico dividido en 5 fases fundamentales (**Fig. 1**), que abarcan todas las posibilidades de diagnóstico médico en forma ordenada según las prioridades clínicas y la disponibilidad en acuerdo a las facilidades que rodeen al paciente. Comenzando con una evaluación inicial de rutina junto con las órdenes de exámenes paraclínicos, continuando con exámenes de mínima invasión, exploraciones altamente invasivas, exámenes de más compleja especialidad y finalmente dejando la evolución clínica del enfermo para decidir vigilancia ambulatoria o indicar un tratamiento empírico.

FASE 1. EVALUACIÓN CLÍNICA BÁSICA

A ciencia cierta, la primera fase del protocolo diagnóstico ante una FOD sea de cual sea el subtipo, es la más importante y la más sencilla a realizar. Esta misma, se encuentra subdividida en cuatro apartados diferentes como lo es la anamnesis, la exploración

física, estudios de laboratorio y estudios de gabinete (**Fig. 2**).

ANAMNESIS

La anamnesis debe ser bastante minuciosa, a fin de completar todos los datos que envuelvan al paciente.^{17, 22} Comenzando con los datos generales como lo es la edad, ocupación, etc. Evaluando delicadamente el padecimiento actual que es el motivo de consulta, descartando signos y síntomas al preguntar por otros datos agregados en referente a aparatos y sistemas y no olvidar nunca los antecedentes personales de índole patológico, no patológico como los heredo-familiares, quienes juegan un papel importante en padecimientos neoplásicos, infección por VIH, enfermedades endémicas o misceláneas por dar un ejemplo. Recordemos siempre que los antecedentes del paciente nos pueden brindar información valiosa en cuanto queramos armar un rompecabezas para relucir el factor desencadenante de la enfermedad.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física en este caso está justificado que se lleve de manera completa, comenzando con

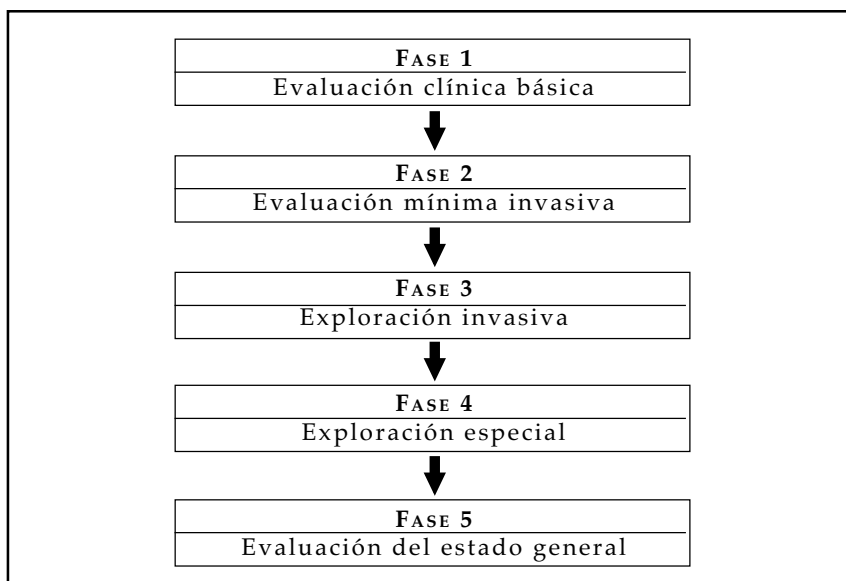


Figura 1. Fases del protocolo diagnóstico en FOD.

la piel. Esta deberá ser siempre inspeccionada, ante la región que estemos estudiando. Sistemáticamente comenzamos con la cabeza, haciendo énfasis en datos de órganos de los sentidos y pares craneales, oftalmología, otorrinolaringología, odontología, etc.^{11, 17} Luego el tórax evaluando el sistema cardiovascular y respiratorio, descartando anomalías como ruidos cardíacos y respiratorios anormales, trastornos del ritmo, soplos, etc. Apoyándonos siempre con un electrocardiograma y una radiografía de tórax. Continuando con abdomen y pelvis a fin de evidenciar visceromegalias o anomalías de red venosa, así como sensibilidad especial ante el dolor a la palpación o al rebote. De

manera comparativa observar los miembros y detectar anomalías de circulación, temperatura o lesiones dermatológicas. Evaluar la columna vertebral y finalmente dejar el estudio clínico de los genitales que se evaluarán auxiliándose con otros estudios. Los estudios de laboratorio en general están encaminados a descartar problemas infecciosos, inmunológicos o metabólicos, por lo que debemos considerar cuales serán los más oportunos a primera instancia.^{5, 17, 18} La prueba de Mantoux y la sangre oculta en heces estarán indicadas, si el paciente presenta sintomatología respiratoria o intestinal respectivamente.²²

Si a pesar de esta evaluación inicial, no hemos destacado el

origen de la fiebre, será conveniente pensar en ordenar nuevos estudios y hacer énfasis en repetir procedimientos exploratorios.^{4, 5, 11, 22}

FASE 2. EVALUACIÓN MÍNIMA INVASIVA

Se plantea un nuevo reto, pues los medios médicos más habituales no han sido capaces de discernir e identificar la etiología de la fiebre de origen desconocido. Por esto mismo, debemos ser concientes de reevaluar el estado del paciente, por medio de una exploración física dirigida a las áreas que nos orienten un nuevo planteamiento, así como repetir estudios de laboratorio e imagen en búsqueda de nuevos datos.^{17, 22}

Si de esta manera, no se han evidenciado indicios diagnósticos debemos de tomar medidas más estrictas como lo es el suspender el uso de fármacos temporalmente, pues sabemos que estos pudieran enmascarar alguna situación clínica no evidente. Debemos de recurrir a exámenes de laboratorio especiales como los estudios inmunológicos (ANA, anti-DNA, ANCA), estudios micológicos en sangre y orina, parasitología, pruebas endocrinológicas y de manera especial las pruebas de función tiroidea y realizar pruebas de función respiratoria en caso de que se agudice un problema respiratorio como lo es la disnea.

Después de realizar los estudios de laboratorio mencionados y no encontrar una posibilidad diagnóstica, recurriremos a los estudios especializados en imagen. Nos vamos a lo más fácil como lo es el descartar patología intestinal por medio de estudios baritados y enema. Luego tener en cuenta una revisión orgánica a través de tomografía computarizada de tórax y abdomen, recurrir a la resonancia magnética para indicaciones neurológicas, y además solicitar ecocardiografía si la exploración

<p>ANAMNESIS</p> <ul style="list-style-type: none"> Ficha de identificación Motivo de consulta / Padecimiento actual Estado actual de aparatos y sistemas Antecedentes heredofamiliares Antecedentes personales no patológicos Antecedentes personales patológicos <p>EXPLORACIÓN FÍSICA COMPLETA</p> <ul style="list-style-type: none"> Piel y faneras en general Cabeza: Cráneo, órganos de los sentidos, ojos, oídos, nariz, bucofaringe Tórax: Cardiorrespiratorio Abdomen y pelvis Miembros superiores e inferiores, vascular periférico y columna vertebral Genitales y perineo <p>ESTUDIOS DE LABORATORIO EN GENERAL</p> <ul style="list-style-type: none"> Básicos: Biometría hemática, VSG, química sanguínea y examen general de orina, PCR, proteinograma, sedimento urinarios, hemocultivos y pruebas de función hepática Serológicas: Bacterias como Salmonella y Shigella, virus como citomegalovirus, Epstein-Barr, lues Otros: Sangre oculta en heces, prueba de Mantoux <p>ESTUDIOS DE GABINETE GENERAL</p> <ul style="list-style-type: none"> Electrocardiograma Tele de tórax Radiografía simple de abdomen
--

Figura 2. Evaluación clínica básica.

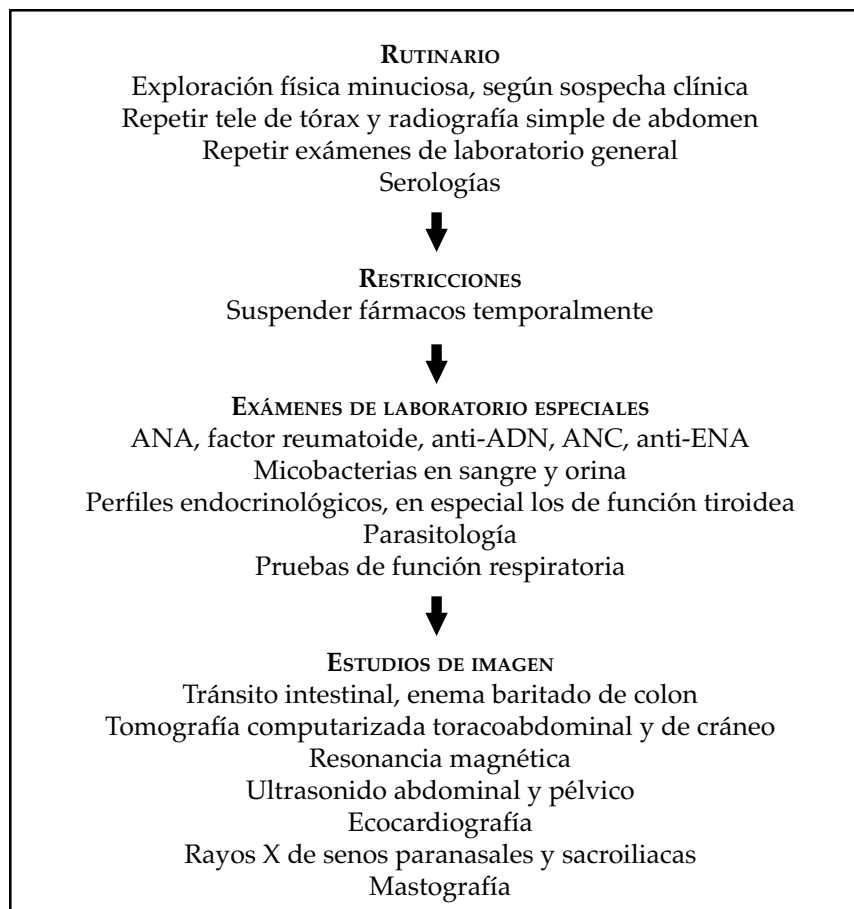


Figura 3. Evaluación mínima invasiva.

física nos evidencia trastornos cardiacos como lo es un soplo. En caso de sensibilidad al dolor en palpación de senos paranasales, es de utilidad recurrir a rayos X de senos paranasales, así como radiografías de la articulación sacroilíaca al presentar signos de sensibilidad en esta zona. En mujeres mayores de 35 años, indicar la mamografía.

Si no evidenciamos una posible causa a estas alturas, debemos entonces recurrir a exploraciones meramente invasivas (Fig. 3).^{4, 5, 18, 20}

FASE 3. EXPLORACIÓN INVASIVA

La mayor parte de los autores consideran la tercera etapa (3 de 4 etapas) como la especializada en estudios de imagen,¹¹ pero como ya hemos observado antes, los estudios

radiográficos pueden ser más útiles en fases más tempranas con respecto al tiempo disponible para diagnóstico (enemas, tomografía computada, mamografía, rayos X de senos paranasales, etc.).

Cuando hemos decidido continuar con el rastreo diagnóstico de manera invasiva, debemos considerar primero aquellos procedimientos menos agresivos para el paciente. Podemos mencionar la intervención invasiva por medio de estudios de imagen como lo es la gammagrafía, aunque literalmente hay quienes no la consideran invasiva. Luego cabe la posibilidad de investigar la causa de la enfermedad con procedimientos considerablemente invasivos como es el caso de la biopsia. Esta última es requerida para investigar médula

ósea y piezas hepáticas; están indicadas obviamente cuando la clínica nos oriente a pensar en afección de estos sistemas orgánicos.^{4, 5, 11, 17, 20, 22} Debemos entonces dejar para última instancia, los estudios meramente invasores como es el caso de las endoscopías (Fig. 4). Es evidente como en todos los casos, podemos indicarlos según los signos y síntomas que presente el paciente. Para aquellos con afección gastrointestinal del tubo digestivo alto (hematemesis, vómito de contenido alimentario, etc.) podemos indicar una gastroscopía; colonoscopia para aquellos que muestren datos de patología de tubo digestivo bajo; fibrobroncoscopia en quienes muestren anomalías neumológicas, etc.²²

FASE 4. EXPLORACIÓN ESPECIAL

Es prudente pensar en estos estudios como lo es la electromiografía (EMG), electroencefalografía (EEG), punción lumbar, tomografías contrastadas o resonancias magnéticas, por mencionar ejemplos, antes de recurrir a exploraciones invasivas como las que hemos mencionado, pero se deja a criterio propio sobre este respecto en especial y según la evaluación del paciente.²² Existen situaciones especiales donde podemos considerar estos exámenes en cuarta fase (Fig. 5), como es el caso de pacientes que no hayan presentado algún foco antes y que se tenga la idea en descartar alguna neuropatía.

Los estudios angiográficos son de mucha utilidad, pero debemos considerar el estado del paciente e indicar este estudio, siempre apoyados mediante la clínica.¹¹ Los estudios laparoscópicos técnicamente hablando, son la última herramienta diagnóstica ante una situación como la fiebre de origen desconocido. Autores como Durack

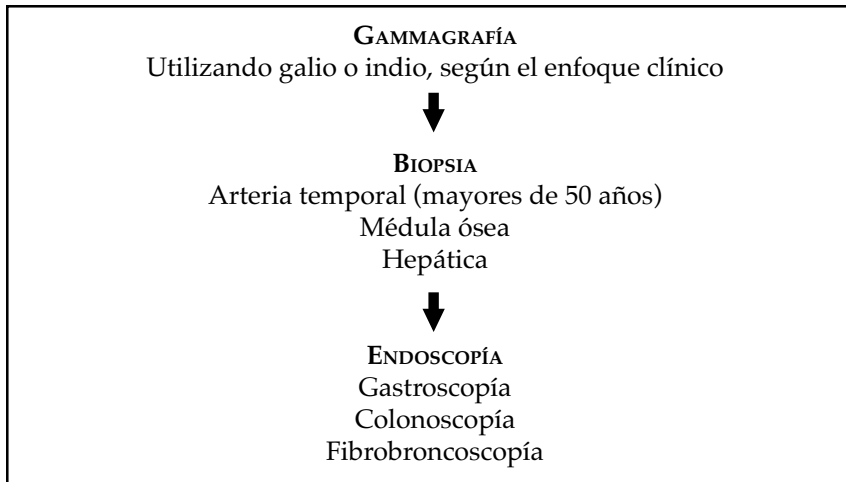


Figura 4. Exploración invasiva.

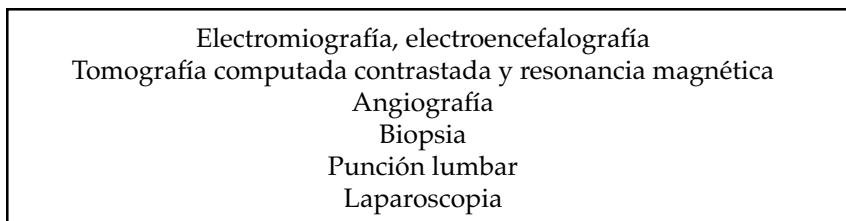


Figura 5. Exploración especial.

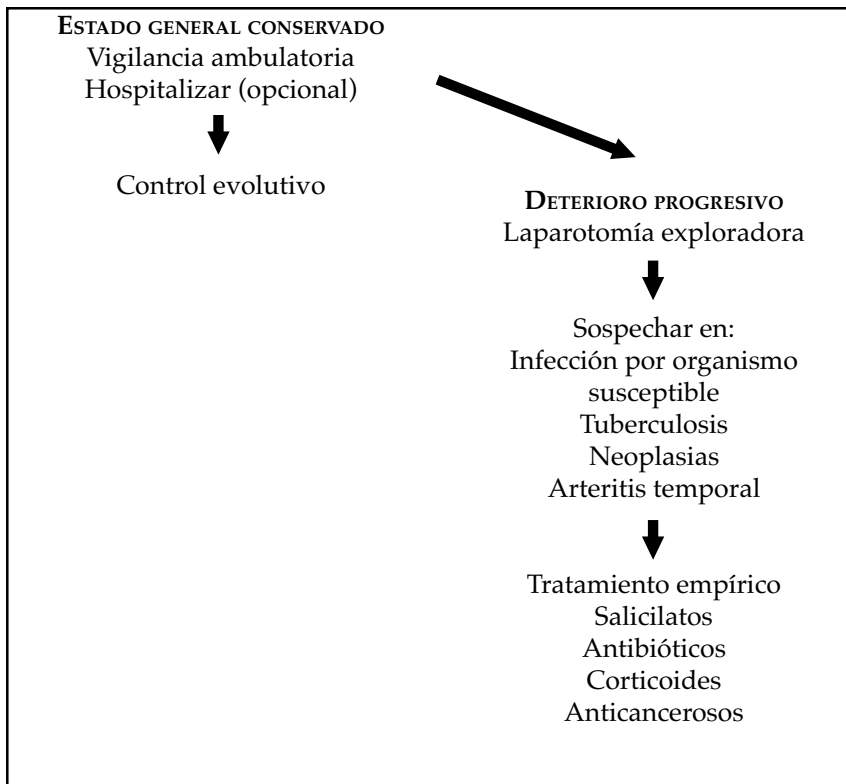


Figura 6. Evaluación del estado general.

y Bruschi catalogan este procedimiento como la última etapa en el protocolo diagnóstico de FOD.^{4,5}

FASE 5. EVALUACIÓN DEL ESTADO GENERAL

Esta fase está sostenida básicamente en la evolución del paciente (Fig. 6).^{4, 17, 22} En aquellos quienes a pesar de todos los estudios realizados, conserven un estado general conservado sin presentar alguna complicación considerable: Está indicado seguir el caso de manera ambulatoria.⁵ A menos que se agudice el padecimiento podemos hospitalizar y realizar los estudios pertinentes.^{5,11}

Mientras tanto, a quienes se complique su estado general, podemos indicar una laparotomía exploradora y plantear diagnósticos probables si ésta no evidencia datos específicos.

Ante la duda diagnóstica del síndrome febril, debemos plantearnos 4 posibilidades diagnósticas como en un principio. Tengamos presente en la posibilidad de infección, neoplasia o miscelánea y está indicado iniciar un tratamiento empírico basado en antibióticos, salicilatos, corticoides o anticancerosos según el juicio médico.

DISCUSIÓN

Independientemente del problema patológico, siempre debemos de pensar en todas las posibilidades de rastreo diagnóstico, basados en las posibilidades que se encuentren y el medio en el que nos encontremos. Suponiendo que tenemos a nuestro alcance todas las herramientas de diagnóstico posible, tenemos que tener en mente y de manera muy clara, que estudios se solicitarán primero para posteriormente ofrecer la terapéutica adecuada a nuestro paciente. En aquellos quienes presenten un signo como la

FOD, tenemos que indicar los estudios más básicos, seguidos de los de mediana especialidad, y dejar finalmente los más invasores. En este trabajo, proponemos ajustar algunas normas ya establecidas por los autores en este tema. Únicamente subrayar que no podemos individualizar las etapas diagnósticas por el tipo de técnica, si no más bien que deben ser catalogadas por el estado clínico del paciente, pudiendo indicar de primera instancia

exámenes como TAC, IRM, estudios de contraste u otros si el paciente al momento del primer contacto muestra una sintomatología que claramente indique estos estudios, por mencionar un ejemplo.

CONCLUSIONES

Debemos agotar las posibilidades diagnósticas de la fiebre de origen desconocido, pero encaminadas a la clínica que cada paciente presente. Siempre

deberemos de empezar con el estudio base del paciente como lo es la historia clínica completa y sus estudios paraclínicos de primer nivel. Luego recomendar el uso de estudios no invasivos y dejar para después los de carácter invasor, siempre y cuando se justifique con un dato clínico. Si después de todo lo anterior no hemos esclarecido el factor etiológico de la FOD, dejemos que la evolución clínica nos aporte nuevos datos para encontrar la causa de la enfermedad.

Referencias Bibliográficas

1. Anceno-Reyes, R. I.: Acute fevers of unknown origin. Arch Intern Med, 1994. 154. Pp: 2253
2. Barbado, F. J.; Vázquez, J.J.; Peña, J.M., et al: Pyrexia of unknown origin: Changing spectrum of diseases in two consecutive series. Postgrad Med J 1992. 68. Pp: 884
3. Bissuel, F.; Lepout, C.; Perrone, C., et al: Fever of unknown origin in HIV-infected patients: A critical analysis of a retrospective series of 57 cases. J Intern Med 1993. 236. Pp: 529
4. Brusck, J. L. y Weinstein, L.: Fever of unknown origin. Med Clin North Am, 1988. 72. Pp: 1247 a 1261
5. Cunha, Burke A.: Fever of unknown origin. Infectious Disease Clinics of North America. WB Saunders Company. Philadelphia. Volumen 10, Marzo 1996
6. Dinarello, C. A. y Wolff, S. M.: Fever of unknown origin. En Mandel, G. L.; Douglas, R. G.; Bennett, J. E. (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, ed 3. New York, John Wiley and Sons, 1990. Pp: 468 a 479
7. Durack, D. T. y Street, A. C.: Fever of unknown origin - reexamined and redefined. In Remington, J. S. y Swartz, M. N. (eds): Current Clinical Topics in Infectious Diseases. Volumen 11. Boston, Blackwell, 1991. Pp: 35 a 51
8. Petersdorf, R. O. y Beeson, P. B.: Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. Medicine (Baltimore), 1961. 40. Pp: 1 a 30
9. Simon, H. B. y Wolff, S. M.: Granulomatous hepatitis and prolonged fever of unknown origin. A study of 13 patients. Medicine (Baltimore), 1973. 52. Pp: 1 a 21
10. Smith, J. W.: Southwestern Internal Medicine Conference: Fever of undetermined origin: Not what it used to be. Am J Med Sci, 1986. 292. Pp: 56 a 64
11. Lozano de León F. EM; Gómez-Mateos JM et al. Fiebre de origen desconocido. Actitudes diagnósticas EN: Medicina 7a ed. 1998. Pp: 3558 a 3566
12. Moya Mir MS. Fiebre de Origen Desconocido. Frecuencia y metodología diagnóstica. Inflamación-93. 1992. Pp: 279 a 285
13. Drenth JPH, Haagsma CJ, Van der Meer JWM, and the International Hyper-IgD Study Group. Hyperinmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome: The clinical spectrum in a series of 50 patients. Medicine (Baltimore), 1994. 73. Pp: 133 a 144
14. Petersdorf RG. Fever unknown origin: An old friend revisited. Arch Intern Med 1992. 152. Pp: 21 a 22
15. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 80s: An update of the diagnostic spectrum. Arch Intern Med, 1992. 152. Pp: 52 a 55
16. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin: Review of 45 cases and survey of the literature. Medicine (Baltimore), 1993. 72. Pp: 184 a 196
17. Gelfand JA, Wolff SM. Fever of unknown origin. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 4a ed. New York: Churchill Livingstone. 1995. Pp: 536 a 549
18. Gelfand GA, Dinarello DA, Wolff SM. Fiebre y Fiebre de Origen Desconocido. En: Harrison ed. Principios de Medicina Interna. 14 ed. New York. Edit. Interamericana, 1996. Pp: 94 a 104
19. Di Nubile MJ. Acute fevers of unknown origin: A plea for restraint. Arch Intern Med, 1993. 153. Pp: 2525 a 2526
20. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: Diagnosis and follow-up of 105 cases. 1970-1980. Medicine (Baltimore), 1982. 61. Pp: 269 a 292
21. Aduan RP, Fauci AS, Dale DC, Wolff SM. Prolonged fever of unknown origin (FUO): A prospective study of 347 patients. Clin Res, 1978. 26. Pp: 558A (resumen)
22. Knockaert DC. Diagnostic strategy for fever of unknown origin in the ultrasonography and computed tomography era. Acta Clin Belg, 1992. 47. Pp: 100 a 116

Evaluación de la Genotoxicidad del Peróxido de Hidrógeno y de Luz UV en Linfocitos Humanos mediante Electroforesis Unicelular Alcalina (Ensayo Cometa)

César Pedroza Roldán*, Guillermo Bojórquez Rangel**

RESUMEN

La electroforesis unicelular alcalina es una técnica que ha permitido estudiar diferentes agentes genotóxicos *in vivo* e *in vitro*. Esta permite observar y cuantificar el daño causado por agentes externos por medio de migración de ADN de células individuales sometidas a un campo eléctrico. Durante el presente trabajo nosotros introducimos controles positivos de daño celular como el peróxido de hidrógeno y la luz ultravioleta tipo C, las cuales producen un daño significativo en nuestro modelo celular que es el linfocito humano. Con esto, logramos estandarizar esta técnica en el laboratorio para posteriores estudios.

ABSTRACT

The alkaline unicellular electrophoresis is a technique that has allowed to study different genotoxic agents in vivo and in vitro. This allow us to observe and quantify the damage caused by external agents by means of migration of DNA of individual cells subjected to an electric field. During the present work we introduce positive controls of cellular damage as the peroxide of hydrogen and the light ultraviolet type C, which produce a significant damage in our cellular model, the human lymphocyte. With this, we are able to standardize this technique in the laboratory for later studies.

*Estudiante del Programa de Biología de la UACJ. Laboratorio de Biología Celular y Genética

**Profesor Investigador de la UACJ. Laboratorio de Biología Celular y Genética

INTRODUCCIÓN

Técnicas que permiten la detección sensible de daño genético han sido muy importantes para los estudios de toxicología, carcinogénesis y envejecimiento celular, entre otros.¹ La utilización de la electroforesis unicelular es una prueba atractiva para estudios genotóxicos, investigación de reparación celular o para el monitoreo de poblaciones expuestas a mutágenos ambientales.² Para cuantificar el daño producido por diferentes agentes se introdujo una técnica un tanto novedosa: Se embebieron células en agarosa, se rompieron las membranas y desnaturalizaron su ADN con hidróxido de sodio para posteriormente neutralizar. Se tiñeron con naranja de acridina y observaron; un radio de fluorescencia de rojo a verde de las muestras fue usado para observar el daño genético.³ Más tarde se modifica la técnica y utilizando células de linfoma expuestas a rayos gamma, colocando agarosa sobre cubreobjetos y las células embebidas en ésta, se lisaron y las sometieron a electroforesis en condiciones neutras encontrando

un incremento de migración dependiente de la dosis. Pero la desventaja de esta técnica es que sólo permitía la detección de rompimientos de cadena doble (Fig. 1).⁴ Para evitar este problema se propone una modificación del protocolo utilizando condiciones alcalinas de electroforesis, esto permite una detección de rompimiento de cadena doble (RCD) y además permite la detección de rompimiento de cadena sencilla (RCS), dando a esta técnica una mayor sensibilidad en la detección de daño genético (Fig. 2).⁵ Así pues, con este protocolo se puede detectar cualquier agente clastogénico (que rompen cromosomas) provocando daño directo o indirecto sobre ADN. Una de las ventajas de este protocolo es que se puede utilizar cualquier tejido de cualquier organismo de interés. Ya sean células hepáticas, piel, cerebro, corazón y por su facilidad de extracción, los linfocitos de humanos. Se pueden tomar muestras de las fosas nasales, de la boca, etc. También se pueden extraer núcleos de células de tejido vegetal y se puede analizar la

toxicidad de herbicidas o pesticidas según sea el objetivo. Dentro de sus aplicaciones, en la ciudad de México se realizó un monitoreo de daño genético a personas expuestas a condiciones de ozono, benceno, arsénico disuelto en agua y fluoruros, dando como resultados una migración significativa en estas personas.⁶ Dentro de las aplicaciones clínicas, se puede utilizar para evaluar niveles de daño de ADN en células de tumores de pacientes que reciben radioterapia,⁷ otra aplicación que se le ha dado, es la cuantificación del daño en células de linfocitos en pacientes enfermos de encefalomiopatía mitocondrial,⁸ y se ha utilizado para demostrar la capacidad que tienen los antioxidantes de evitar el daño genético.⁹ Comparativamente, altos niveles de daños sobre ADN en pacientes con cáncer, pueden indicar que la peligrosidad de la enfermedad esta asociada con un incremento de daño genético o que los pacientes tienen un ADN más frágil que en personas sanas.¹⁰ Además, altos niveles de daño al ADN están relacionados con muerte celular, envejecimiento prematuro, enfermedades degenerativas y cuando esto ocurre en células germinales, puede generar malformaciones congénitas y aparición de enfermedades genéticas autonómicas en descendencia. Así pues, el objetivo de este trabajo es introducir esta técnica para uso común en el área de trabajo por medio de controles positivos y negativos de daño genético.

Modelos de rompimiento en moléculas de ADN por agentes tóxicos o clatogénicos

MATERIALES Y MÉTODOS

Se obtuvo un mililitro de sangre con heparina de donadores sanos y se colocó en un tubo

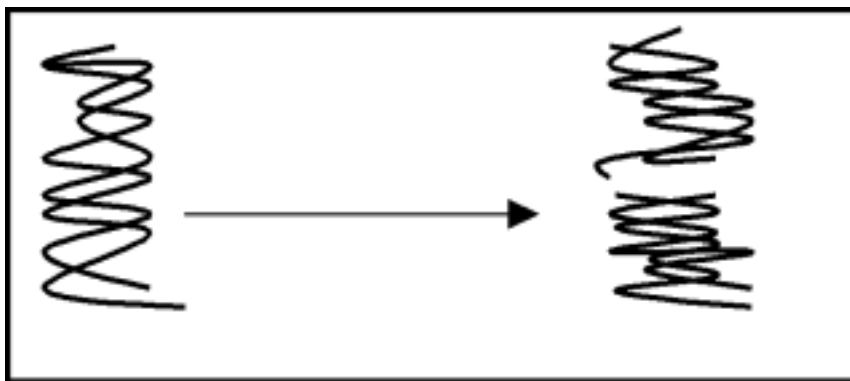


Figura 1. Mediante electroforesis en condiciones neutras de pH, sólo se pueden detectar rompimientos de doble cadena de ADN.

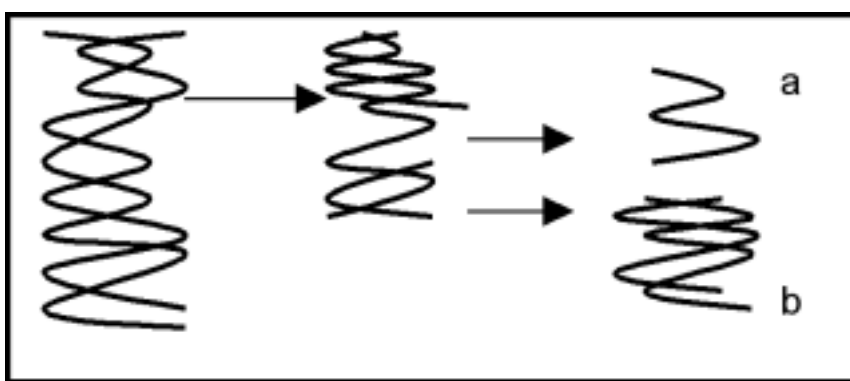


Figura 2. Mediante la electroforesis en condiciones alcalinas ($pH > 13$) se pueden detectar rompimientos de cadena sencilla (a) y doble cadena (b) de ADN.

ependorf. Se centrifugó a 4,000 rpm y se descartó el sobrenadante. Se realizaron 2 lavados con un mililitro de Dulbecco's PBS 1X libre de calcio y magnesio. Se resuspendieron las células en 100 ml de Agarosa de bajo punto de fusión LMPA 0.5%, se tomaron 70 ml de la mezcla y se colocaron sobre un portaobjeto que contenía 100 ml de agarosa normal NPA al 1% previamente deshidratada. Se colocó un cubreobjeto de 24x50 mm y se dejó 5 minutos a 4°C; se retiró el cubreobjetos y se agregó 100 ml de agarosa normal al 1% y se colocó el cubreobjetos, se incubó a 4°C por 5 minutos protegiendo el portaobjetos de la luz directa. Se retiraron los cubreobjetos y se utilizó peróxido de hidrógeno y luz ultravioleta tipo C como controles positivos de daño según los tratamientos siguientes.

TRATAMIENTOS

Se incubaron las láminas con 100, 200 y 300 mM de peróxido de hidrógeno en Dulbecco's PBS 1X libre de calcio y magnesio por separado en cajas copplin por 5 minutos a temperatura ambiente. Se expusieron 3 láminas por separado a 1, 2, 3, 5 y 7 minutos a luz UVC generada bajo una campana de flujo laminar y los controles negativos se colocaron en Dulbecco's PBS 1X sin peróxido de hidrógeno por 5 minutos a temperatura ambiente, los controles negativos del tratamiento con luz UVC fueron colocados los mismos tiempos de exposición a oscuridad. Los tratamientos fueron por duplicado. Después de dar los tratamientos, las láminas fueron colocadas en buffer de lisis para desnaturalizar las membranas celulares por una hora y media a 4°C en cajas copplin.

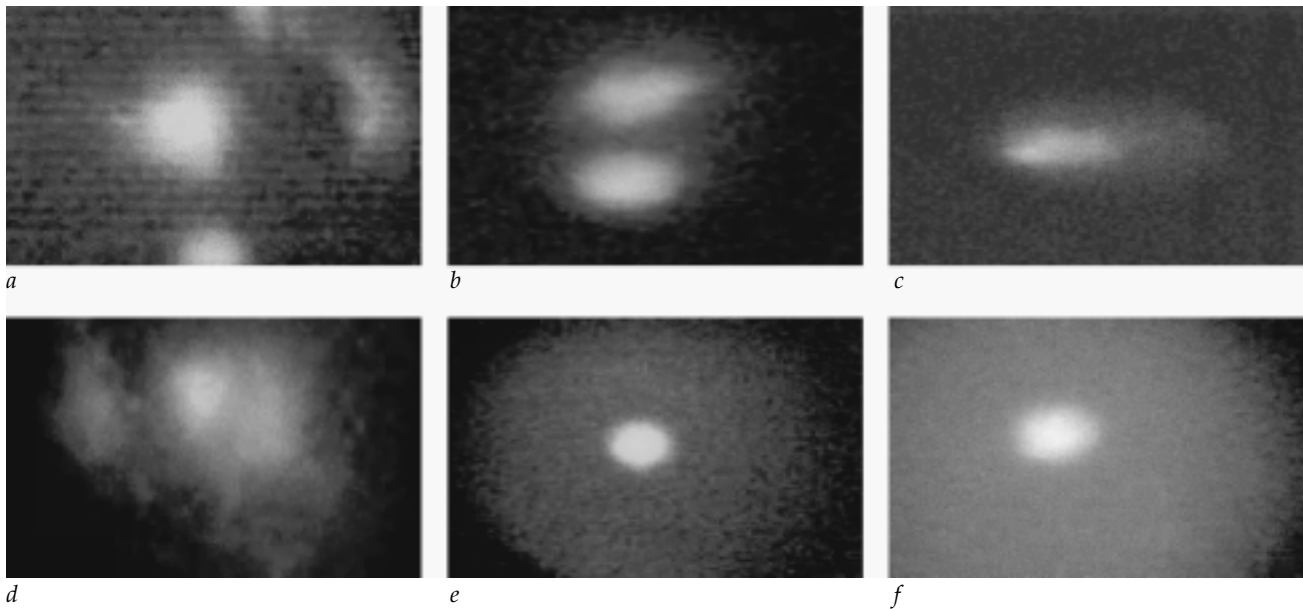


Figura 3. En las fotografías se muestran las migraciones de núcleos, en (a) se muestra la migración a un minuto de exposición en luz UVC, en (b) a 3 minutos, en (c) a 5 minutos y en (d) a 7 minutos de exposición. Las fotografías (e) y (f) muestran que no existe migración en los controles negativos.

Posteriormente se colocaron las láminas en una caja de electroforesis, se agregó buffer de electroforesis conteniendo hidróxido de sodio, asegurándose que el pH fuera mayor a 13. Se

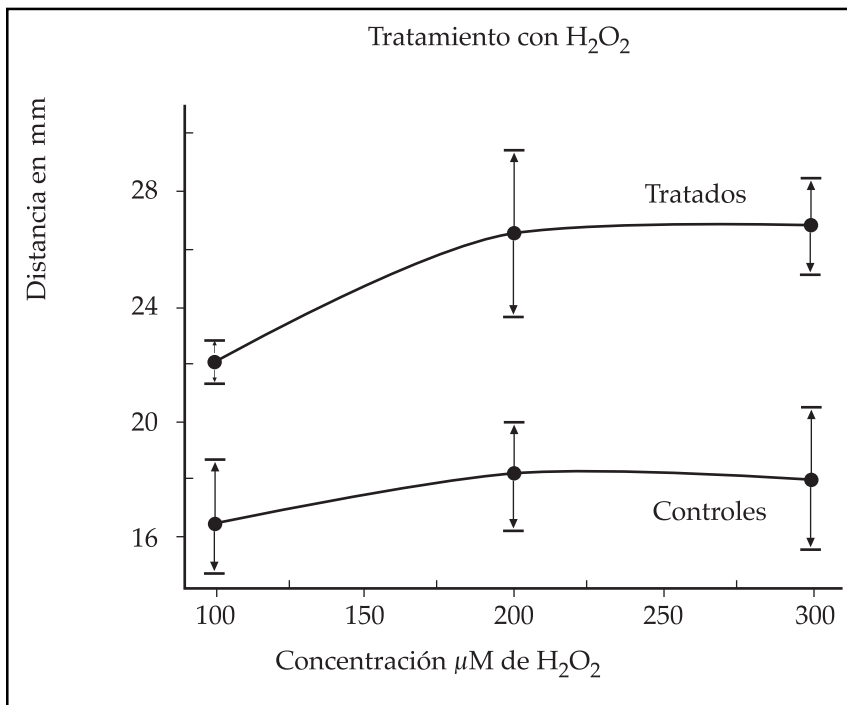
incubaron por una hora y se sometieron a electroforesis por una hora a 1.2 V/cm o 300 mA. Las láminas se pasaron a 50 ml de buffer de neutralización pH=7.5 por 20 minutos en oscuridad. Se dejó secar

por 20 minutos en papel absorbente, se agregó 20 ml de bromuro de etidio (20 mg/ml), se colocó un cubreobjetos. Se observaron en microscopio de epifluorescencia con un filtro de 315 nm. Se contaron 30 núcleos por cada laminilla y se tomó la longitud de migración. Se realizó un análisis de varianza y un análisis de regresión para observar la dosis respuesta.

RESULTADOS

Los tratamientos con peróxido de hidrógeno mostraron una migración significativa ($p < 0.05$) con respecto a los controles, dando un máximo de daño a la concentración de 300 mM, llegando a alcanzar los 27 mm de longitud de talo. Mientras que el análisis de regresión encontró una $r = 0.925$. Los controles quedaron por debajo de los 17mm de longitud (Gráfica 1).

En el caso del tratamiento con luz UVC se encontró una migración más uniforme y ésta presenta un daño significativo ($p = 0.05$) con respecto a los controles. El daño causado por la luz UVC fue mayor con respecto a los de H_2O_2 ya que la



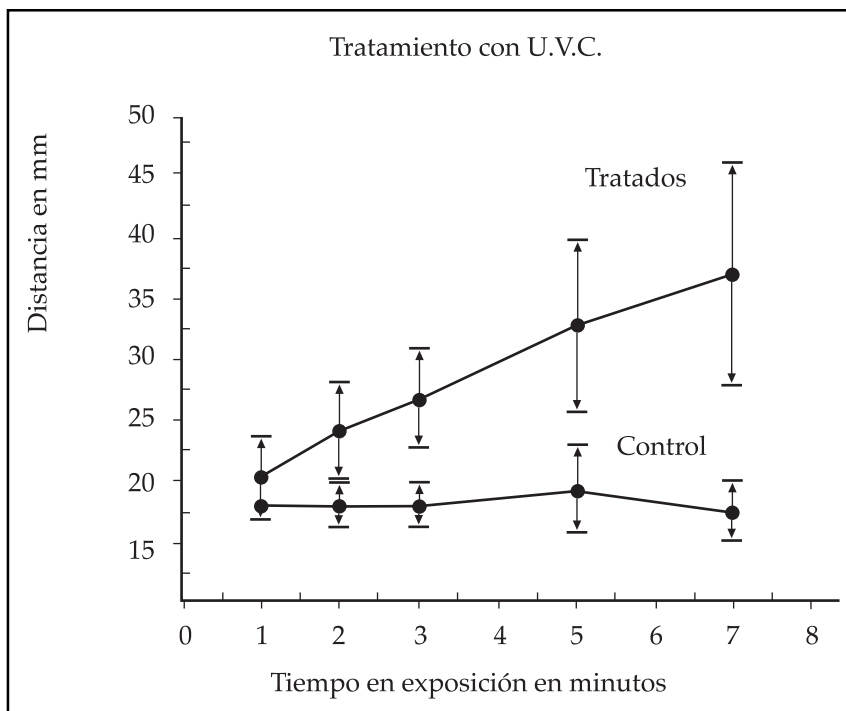
Gráfica 1. En esta gráfica se muestran las migraciones del tratamiento con H_2O_2 a concentraciones crecientes y controles.

migración de los núcleos con exposición de 7 minutos fue de 38 mm (Gráfica 2). El análisis de regresión mostró una $r=0.98$. En la Fig. 3 se observan algunas de las migraciones generadas por la exposición a luz UVC.

Se analizaron 6 controles negativos mediante análisis estadístico y no presentaron una variación significativa entre ellos, en la figura 3, la fotografía (e) y (f) se muestra que los controles no presentan migración ($p=0.05$).

DISCUSIONES Y CONCLUSIONES

Al hacer una observación en la gráfica 1, se observa como la concentración de 200 y 300 mM tienen migraciones parecidas, esto es quizá debido a que el linfocito tiene medios de defensa en contra del peróxido de hidrógeno y además la permeabilidad de la membrana es un poco diferente a cada célula por lo que la entrada de este agente se restringe entre las células. Si esta hipótesis fuera cierta, esto explicaría el porque al hacer pruebas con H_2O_2 muestra patrones de migración más heterogéneos en comparación con los patrones de migración más homogéneos de los tratamientos con luz UVC. Cabe destacar que aunque no era el objetivo de ésta técnica, se logró observar núcleos en apoptosis, los cuales no presentan migraciones ya que el núcleo se condensa durante esta fase. Por los



Gráfica 2. Se puede observar un incremento uniforme de la curva dosis-respuesta en la exposición de luz UVC y los controles.

resultados obtenidos se puede concluir que en nuestro laboratorio contamos con una nueva herramienta para el estudio de daño directo sobre ADN, la cual está siendo aplicada en la detección de daño genético en células de linfocito de niños expuestos a plomo, y en organismos como la almeja, que permite cuantificar daños por contaminantes en ríos de nuestra región.

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer por el apoyo brindado durante el desarrollo de este trabajo a la Dra. Helvia Pelayo, al Dr. Alejandro Martínez por sus consejos y donación de reactivos. Al Dr. Luis Fernando Plengue por el préstamo de equipo y apoyo, a Sandra Ramos por ser el apoyo en mi vida.

Referencias Bibliográficas

- Hartmann A., y Norvatis P. Effect in the comet assay: How can you tell a good comet from a bad comet? Young Scientist Award Lecture. 1999
- Rojas E., Lopez MC., y Valverde M. Single cell gel electrophoresis assay: Methodology and applications. *J of Chromatography B*. 1999. 722. Pp: 225 a 254
- Rydber, B., y Johanson, K. L. Estimation of DNA strand breaks in single mammalian cells. *DNA repair mechanisms*. Academic Press. NY. 1978. Pp: 465 a 468
- Ostling, O., y Johanson, K. L. Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damage in individual mammalian cells. *Biophys. Res. Commun*. 1984. 123. Pp: 291 a 330
- Singh N. P., M.T. McCoy, R. R. Tice y E. L. Schneider. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp. Cell. Res*. 1988. 175. Pp: 184 a 191
- Rojas E., Valverde, M., Ostrosky, P., Fortoul, T., Menese, F., Ramírez, M., Díaz, F., y Cebrian, Marino. The application of single cell gel electrophoresis or comet assay to human monitoring studies. *Salud Publica de México*. 1999. 41. Pp: 109 a 113
- O. Ostling, K. J. Johanson, E. Bioquimist, Hagelquist, Acta of Oncology. 1987. 26. Pp: 45 a 47
- Naccarati A., Molinu S., Mancuso M., Siciliano G., Migliore L. Cytogenetic damage in peripheral lymphocytes of mitochondrial disease patients. *Neuro Sci*. 2000. 21. Pp: 963 a 965
- Duthie S. J y Dobson V. L. Dietary flavonoids protects human colonocyte DNA from oxidative attack in vitro. *Eur J of Nutrition*. 1999. 38. Pp: 28 a 34
- Vaghef H., Nigren P., Edlinling C., Bergh J y Hellman B. 1997. Pp: 377 a 380

Carcinógenos y Anticarcinógenos en los Alimentos

Francisco R. del Valle Canseco*

RESUMEN

Los alimentos contienen múltiples carcinógenos y anticarcinógenos. Los carcinógenos de bajo riesgo incluyen el ácido caféico, uretano, acrilamida, residuos de pesticidas, los antioxidantes sintéticos BHA y BHT, la sacarina y el azafrán. Los carcinógenos de mediano riesgo incluyen las aminas heterocíclicas, contenidas en los productos cárnicos excesivamente cocidos; las nitrosaminas, contenidas en los jamones y salchichas; los colorantes anilínicos rojo y amarillo; el consumo excesivo de carnes rojas; el consumo excesivo de aceites de alto contenido de ácido linoléico (maíz, cártamo); y el consumo excesivo de hierro. Los carcinógenos de alto riesgo son las aflatoxinas, contenidas en el maíz, cacahuete, nueces, etc. hongueados; y el consumo excesivo de alcohol. Los anticarcinógenos incluyen el consumo calórico restringido; la fibra dietética; las vitaminas A (y carotenoides), C (ascorbatos) y E (tocoferoles); el ácido fólico; el calcio y la vitamina D; los aceites omega-3 (linaza, canola, pescado); y el selenio.

*Estudiante de 6° semestre del Programa de Médico Cirujano de la UACJ

ABSTRACT

Foods contain multiple carcinogens and anticarcinogens. Low-risk carcinogens include caffeic acid, urethane, acrylamide, pesticide residues, BHA and BHT (synthetic antioxidants), saccharine and saffron. Medium risk carcinogens include heterocyclic amines, contained in excessively cooked meat products; nitrosamines, contained in hams and sausage products; aniline-based red and yellow dyes; excessive consumption of red meats; excessive consumption of high linoleic acid content oils (corn, safflower); and excessive consumption of iron. High-risk carcinogens include aflatoxins, contained in moldy corn, peanuts, nuts, etc.; and excessive alcohol consumption. Anticarcinogens include restricted caloric intake; dietary fiber; vitamins A (and carotenoids), C (ascorbates) and E (tocopherols); folic acid; calcium and vitamin D; omega-3 oils (flaxseed, canola, fish); and selenium.

INTRODUCCIÓN

Las sustancias químicas ambientales a las que estamos expuestos provienen fundamentalmente del agua que bebemos, los alimentos que consumimos y el aire que inspiramos. Mientras que el aire y el agua contienen cantidades muy pequeñas de contaminantes—incluyendo los carcinógenos—éstos casi nunca llegan a presentar un

serio riesgo para la salud pública.¹ Por otra parte, dadas las cantidades que ingerimos, los alimentos son indudablemente la fuente ambiental principal de exposición a carcinógenos de múltiples tipos.

Los carcinógenos y anticarcinógenos de los alimentos pueden ser clasificados dentro de siete categorías, que son:

- 1) Sustancias naturales constitutivas;
- 2) sustancias naturales adquiridas;
- 3) sustancias naturales derivadas;
- 4) sustancias añadidas;
- 5) macronutrientes;
- 6) micronutrientes; y
- 7) productos fitoquímicos.

1.- SUSTANCIAS NATURALES CONSTITUTIVAS

Las sustancias que reflejan mayor poder carcinogénico, dentro de esta categoría, son dos: El ácido caféico y el etil carbamato (uretano).

ACIDO CAFÉICO

El ácido caféico se encuentra ampliamente distribuido dentro del reino vegetal—principalmente las frutas y vegetales—siendo las manzanas y la lechuga las que reflejan las concentraciones máximas.² Existen suficientes datos para comprobar que esta sustancia es carcinogénica. Por ejemplo, al ser suministrado en la dieta de ratas y

ratones machos, indujo carcinomas de las células escamosas pre-gástricas en ambas especies; igualmente causó hiperplasia de las células renales tubulares, así como adenomas en ratones.³ En cuanto al mecanismo de acción, algunos estudios *in vitro* han demostrado que, en condiciones de carcinogenicidad, el ácido caféico actúa como pro-oxidante, provocando la formación de peróxidos y radicales libres, sustancias que dañan el DNA celular.^{3,4}

ETIL CARBAMATO (URETANO)

El etil carbamato es producido por los procesos de fermentación, encontrándose en bebidas alcohólicas, panes, salsa de soya, yogurt y aceites.⁵ Existen datos claros que corroboran la carcinogenicidad del uretano en animales experimentales.⁶ Por ejemplo, ha sido demostrado que esta sustancia es carcinogénica en ratones, ratas y conejillos de indias posteriormente a su administración por vía oral, con la producción de tumores pulmonares, linfomas, hepatomas y melanomas.^{7, 8, 9} La relevancia de estos estudios en humanos aún no ha sido dilucidada, aunque es un hecho conocido que las bebidas alcohólicas son carcinogénicas para humanos.

2.- SUSTANCIAS NATURALES ADQUIRIDAS

MICOTOXINAS

La categoría de sustancias naturales adquiridas comprende muy especialmente las denominadas "micotoxinas", que son el producto del crecimiento fungal en los alimentos. De los diferentes hongos contaminantes de los alimentos, existen dos especies del género *Aspergillus*—*A. flavus* y *A. parasiticus*— que son productores de aflatoxinas hepatocarcinogénicas (el prefijo "afla" proviene de "*A. flavus*"),

encontrándose ambas ampliamente distribuidas en todo el planeta. El *A. flavus* produce las aflatoxinas B1 y B2, mientras que el *A. parasiticus* produce las aflatoxinas B1, B2, G1 y G2.¹⁰ Aunque las cuatro aflatoxinas son tóxicas y carcinogénicas en los animales, la B1 es indudablemente la más abundante y la más potente, pudiéndose encontrar en los granos (maíz), cacahuates, nueces y semilla de algodón. Por otra parte, la carne, huevos y leche provenientes de animales que hayan consumido raciones contaminadas con aflatoxinas, pueden ser igualmente portadores de estas sustancias.¹ Además de jugar un papel etiológico importante en la hepatocarcinogénesis, varios estudios han indicado que existe una interacción sinérgica entre las hepatitis virales crónicas B y C y las aflatoxinas.¹¹ Parece ser que existe igualmente otra interacción sinérgica entre el consumo crónico de alcohol y la aflatoxina en la hepatocarcinogénesis.¹¹

AFLATOXINA B1

Ha sido comprobado que, cuando es suministrada en la dieta de múltiples animales experimentales, la aflatoxina B1 produce tumores primordialmente del hígado, el colon y los riñones. Ha sido igualmente encontrado que, posteriormente a su administración oral, la misma aflatoxina produce tumores hepatocelulares y colangiocelulares, incluyendo carcinoma, en ratas, conejillos de indias y monos.^{12, 13} Existen además, suficientes datos que indican que la aflatoxina B1 es igualmente carcinogénica—particularmente hepatocarcinogénica—en humanos.^{14, 15, 16, 17} Con respecto al mecanismo de acción de la aflatoxina B1, ha sido dilucidado que aproximadamente el 55% de los hepatocarcinomas celulares de pacientes que han sido expuestos a las aflatoxinas, contienen una

mutación de AGG a AGT en el codón 249 del gen supresor de tumores p53.¹⁸

3.- SUSTANCIAS NATURALES DERIVADAS

El cocimiento (incluyendo freído, asado, etc.), que es el método más antiguo para el procesamiento de alimentos, modifica la estructura química de los mismos mediante el proceso de pirólisis. La química de la pirólisis es extremadamente compleja. Al ser sometidos a las temperaturas elevadas del cocimiento, los aminoácidos, azúcares y otros componentes son degradados y/o recombinados para formar múltiples compuestos, que son los componentes de los aromas de los productos cocidos. Algunos de estos componentes, sin embargo, son carcinógenos.¹

PIRÓLISIS DE PROTEÍNAS Y AMINOÁCIDOS: AMINAS POLICÍCLICAS HETEROCÍCLICAS

En 1977, Sugimura y colaboradores probaron que las partes sobrecocidas de las sardinas asadas eran altamente mutagénicas para el organismo *Salmonella typhimurium*.¹⁹ Después de ser aisladas y caracterizadas, fue encontrado que las sustancias causantes de la mutagenia eran varios compuestos del tipo de aminas policíclicas heterocíclicas. Al ahondar la investigación, fue demostrado que cualquier aminoácido, al ser pirolizado, producía su conjunto característico de estos compuestos heterocíclicos.^{20, 21}

De todas las aminas policíclicas heterocíclicas generadas por el cocimiento de los alimentos proteínicos, ha sido encontrado que el PhIP (2-amino-1-metil-6-fenilimidazol-[4,5-b]-piridina) es la más abundante.²² Como ha sido indicado anteriormente, dichas aminas son aisladas de una dieta

humana normal, preparada en condiciones caseras de cocimiento. La carcinogenicidad del PhIP ha sido establecido inequívocamente en diversos estudios. Esumi y cols.²³ suministraron el PhIP oralmente en las dietas de ratones, con un consecuente incremento de la incidencia de linfomas en individuos de ambos sexos. Por otra parte, Ito y cols.²⁴ y Ochiai y cols.²⁵ encontraron que la misma sustancia produjo adenocarcinomas, tanto en el intestino delgado como en el grueso, en ratas macho, así como adenocarcinomas mamarios en ratas hembra.

Otro producto pirolítico carcinogénico de importancia es el N-nitroso dimetilamina, que se encuentra en diversos alimentos, incluyendo quesos, aceite de soya, frutas enlatadas, productos cárnicos, tocino, wieners, jamón cocido, pescado y otros productos marinos, brandy de manzana, otras bebidas alcohólicas y cerveza.^{26, 27}

PIRÓLISIS DE CARBOHIDRATOS

Corpett y cols.²⁸ han comprobado que el azúcar caramelizada es mutagénico, y promueve el crecimiento de microadenomas colónicos, tanto en ratas como en ratones. Por otra parte, ha sido descubierto recientemente que el freído y el horneado de las papas, así como de otros productos amiláceos, genera un carcinógeno denominado "acrilamida", proveniente de la reacción entre la asparagina (un aminoácido) y la glucosa.²⁹ Parece ser que las concentraciones máximas se encuentran en los productos fritos de papa.

4.- SUSTANCIAS AÑADIDAS

En general, los aditivos alimentarios son de dos tipos: 1) Los *aditivos directos o intencionales* y 2) los *aditivos indirectos o no intencionales*.

PESTICIDAS

De todos los aditivos indirectos contenidos en los alimentos, los pesticidas han sido indudablemente el tema de máxima preocupación. Varios estudios han sido efectuados para cuantificar el riesgo que estas sustancias presentan para el consumidor, y todos han concordado en que, aunque sí existen residuos de pesticidas en los alimentos, las concentraciones correspondientes no exceden los límites máximos establecidos.^{30, 31, 32} Todos los estudios epidemiológicos han indicado que muchos de los pesticidas son potencialmente tóxicos y carcinogénicos para los humanos, especialmente en los casos de exposición accidental u ocupacional en dosis altas.^{33, 34} A pesar de esto, y como fue anotado anteriormente, el riesgo carcinogénico para el público en general, presentado por el consumo de estas sustancias en la dieta, parece ser mínimo. Por otra parte, sí existe un riesgo definitivo, tanto de cáncer como de otras enfermedades (incluyendo el parkinsonismo) en el caso de los trabajadores agrícolas.³⁵ En cuanto a los alimentos más contaminados con pesticidas, una investigación reciente efectuada por la FDA de los EEUU (Administración de Alimentos y Medicamentos) arrojó que éstos abarcaban principalmente las frutas y vegetales, especialmente las manzanas, peras, plátanos, chícharos y zanahorias.³⁶

NITROSAMINAS

Las nitrosaminas son carcinógenos generados por la reacción de nitritos (utilizados para conservar y otorgar color a los productos curados y embutidos) con compuestos amínicos en las condiciones ácidas del estómago.³⁷ Por otra parte, los nitratos procedentes de los fertilizantes agrícolas son reducidos a nitritos por las bacterias de la saliva y éstos,

al ser tragada la saliva, producen igualmente nitrosaminas en el estómago.^{39, 40}

La actividad carcinogénica de las nitrosaminas es extensa. Parece ser que estas sustancias se encuentran involucradas en la etiología de cánceres gástricos, esofágicos y nasofaríngeos.⁴¹ Por otra parte, algunos casos de leucemia infantil y cánceres cerebrales han sido relacionados con el consumo de "hot dogs" por los niños y sus padres.^{42, 43} Las nitrosaminas requieren de activación metabólica para expresar sus actividades carcinogénicas, siendo el citocromo P-450 el causante de esta activación.^{44, 45} Los productos intermedios resultantes causan la alquilación de los ácidos nucleicos.

COLORANTES ALIMENTICIOS SINTÉTICOS Y OTRAS AMINAS AROMÁTICAS

Estos compuestos son importantes porque varios de los colorantes artificiales utilizados en la industria alimentaria, incluyendo ciertos tipos de rojo y amarillo, reflejan esta estructura química. Dependiendo del compuesto, la vía de administración y la especie, las aminas aromáticas producen predominantemente tumores hepáticos, mamarios, vesicales y colónicos en roedores; vesicales en perros; y hepáticos en primates no humanos. Por otra parte, parece ser que en humanos, los sitios principales afectados son la vejiga urinaria y el colon.²⁴

ANTIOXIDANTES FENÓLICOS

El hidroxianisol butilado (BHA) y el hidroxitolueno butilado (BHT) son antioxidantes sintéticos que son extensamente utilizados en la industria alimentaria. Su uso es el de proteger a los aceites y las grasas del ataque causado por el oxígeno, que desemboca en el arrancamiento de

las grasas.⁴⁶ Dependiendo de la concentración, ambos compuestos reflejan actividades tanto anticarcinogénicas como carcinogénicas. En cuanto al efecto antitumorigénico, Kahol⁴⁷ y Stich⁴⁸ han encontrado que el BHA suprime el desarrollo de tumores cutáneos, del pulmón, pre-estómago y glándulas mamarias iniciados por el DMBA (un carcinógeno). Sin embargo, en concentraciones mayores, ha sido reportado que ambas sustancias inducen carcinomas del pre-estómago en ratas.⁴⁹

SACARINA SÓDICA

Ha sido reportado que la sacarina sódica, endulcorante artificial, produce carcinomas uroteliales en ratas al ser suministrado, en dosis elevadas, desde el nacimiento y aún anteriormente.⁵⁰ Ha sido demostrado, igualmente, que en niveles de aproximadamente el 1% de la dieta, la sacarina no afecta la proliferación, incremento tumoral y carcinogenicidad. Por otra parte, aunque la acidificación de la orina a pHs menores de 6.5 inhibe los efectos proliferativos y la tumorigénesis, la co-administración de sacarina cálcica con sustancias alcalinizantes causan la aparición de los efectos proliferativos.¹ Estos efectos proliferativos y tumorigénicos causados por las dosis elevadas de la sacarina sódica parecen ser debidos a la formación de un precipitado urinario amorfo, cuyo componente principal es el fosfato cálcico, que también contiene sacarina, proteína, silicatos, potasio, cloruro y mucopolisacáridos.^{51,52}

AZAFRÁN Y OTROS COMPUESTOS

METILENDIOXIFENÍLICOS

Los compuestos metilendioxi-fenílicos (MDPs) se encuentran ampliamente en las plantas, siendo

sus fuentes principales las zanahorias, nuez moscada, semillas y aceite de ajonjolí, pimienta y azafrán. Ha sido demostrado que varios de los MDPs son carcinogénicos en dosis elevadas. Así, el safrol (5-[2-propenil]-1,3-benzodioxol), componente importante de la pimienta y el azafrán, es hepatocarcinógeno, pudiendo causar tumores hepáticos en concentraciones dietéticas del 0.5%.⁵³

5.- MACRONUTRIMENTOS

CALORÍAS TOTALES

Ha sido plenamente comprobado que la reducción de la ingesta calórica reduce la incidencia del cáncer. Este efecto, conocido como el *efecto calórico*, es indudablemente uno de los anticarcinógenos más eficaces, más estudiados y más documentados para roedores.⁵⁴ Por ejemplo, Hassman y Rao⁵⁵ comprobaron que existía, en ratas, una asociación directa entre el peso corpóreo y la leucemia, los tumores hipofisiarios y tumores mamarios. Existe igualmente considerable evidencia que comprueba que el balance entre la ingesta calórica y el gasto energético afecta el riesgo de cáncer en humanos.^{56, 57} El mecanismo bioquímico de este efecto involucra varios aspectos incluyendo el balance de las hormonas adrenales,^{54, 56} la reducción de la proliferación celular y el incremento de la apoptosis.⁵⁸

CARBOHIDRATOS

Los efectos principales de los carbohidratos sobre la carcinogénesis son los de la fibra dietética. El consumo de alimentos ricos en fibra ha sido asociado con riesgo disminuído de cáncer del colon.⁵⁹ Existen estudios que indican que el consumo de fibra dietética puede reducir el riesgo de pólipos adenomatosos del colon, precursores del cáncer del colon.

En general, el salvado de trigo presenta el efecto máximo de inhibición de este tipo de cáncer.⁵⁹

GRASAS

Múltiples estudios epidemiológicos y clínicos han indicado que, de todos los macronutrientos estudiados, las grasas son las que han sido mayormente asociadas con la promoción del cáncer, especialmente los cánceres colónicos, mamario y prostático.⁶⁰

⁶¹ El mecanismo del efecto anterior abarca varios aspectos:

- 1) La fuerte asociación del consumo de carnes rojas—ricas en grasas saturadas—con el cáncer colónico;⁶⁰
- 2) el hecho inequívoco de que el consumo del ácido linoléico—importante componente de algunos aceites vegetales (maíz, cártamo)—incrementa la carcinogénesis, por la producción de prostaglandinas inflamatorias;⁶²
- 3) el efecto mutagénico y carcinogénico de las grasas rancias, por su alto contenido de peróxidos, aldehídos y radicales libres;⁶³
- 4) el efecto de las grasas sobre la proliferación celular y expresión de genes;³⁰
- 5) el hecho de que las sales biliares—incrementadas por el consumo de grasas—son carcinógenos colónicos.⁶⁴

Por otra parte, ha sido establecido que el consumo de ciertos tipos de ácidos grasos—los omega-3, que se encuentran principalmente en los aceites de pescado, linaza y canola—son protectores contra el cáncer.^{65,66} En este caso, parece ser que el mecanismo protector correspondiente es la generación de prostaglandinas anti-inflamatorias, procedentes de los ácidos grasos omega-3.

ALCOHOL

El consumo excesivo de alcohol ha sido relacionado con riesgo incrementado de cáncer en diversos sitios, en humanos.⁵⁹ El mecanismo más plausible para explicar este efecto indica que el alcohol impide la metilación del DNA porque bloquea la acción de los nutrientes metilantes—folato, metionina, colina, vitamina B12. Con respecto a esto, ha sido comprobado que el DNA inadecuadamente metilado conduce a la carcinogénesis.⁶⁷

6.- MICRONUTRIMENTOS

MICRONUTRIMENTOS ANTICARCINOGENICOS

Son varios los micronutrientes que ejercen efectos anticarcinogénicos: La vitamina A y el beta-caroteno (precursor vegetal de la vitamina A); el ácido ascórbico (vitamina C) y los ascorbatos; la vitamina E (tocoferoles); el ácido fólico y los folatos; el calcio y la vitamina D; y el selenio.

Presentamos un resumen de los efectos anticarcinogénicos de los nutrientes anteriores. 1) Vitamina A y beta-caroteno: Cánceres del pulmón, cavidad oral, faringe, laringe, esófago, colon, recto y vejiga.⁶⁸ 2) Vitamina C: Cánceres del estómago, esófago, laringe, cavidad oral, páncreas, recto, mamario y cervical.⁶⁹ 3) Vitamina E: Cánceres de la piel, pre-estómago, mamario y colónico.⁷⁰ 4) Acido fólico: Cánceres hepático⁷¹ y colónico.⁷² 5) Vitamina D y calcio: Cánceres colónico y mamario.^{73, 74} 6) Selenio: Cánceres hepático, mamario, pulmón, recto, vejiga, esófago y del cuerpo uterino.^{75, 76}

Los mecanismos de la anticarcinogénesis abarcan: 1) Vitamina A y carotenos: Efecto antioxidante e incremento de la respuesta inmune;^{77, 78} 2) Vitamina C: Efecto antioxidante, incremento de la respuesta inmune y prevención de

formación de nitrosaminas;⁷⁰ 3) Vitamina E: Efecto antioxidante y prevención de la formación de nitrosaminas;⁷⁹ 4) Acido fólico: Metilación adecuada del DNA;⁸⁰ 5) Calcio: Inactivación, por precipitación, de las sales biliares y los ácidos grasos carcinogénicos y el papel de este micronutriente en la diferenciación y expresión celular adecuada de los genes; por su parte, la vitamina D promueve la absorción intestinal del calcio;⁸¹ 6) Selenio: Efecto antioxidante, como componente de la enzima glutatión peroxidasa.⁸²

MICRONUTRIMENTOS CARCINOGENICOS

El hierro es el único micronutriente que ha sido ligado con el riesgo incrementado de cáncer (colorrectal), siendo el mecanismo correspondiente el hecho de que este elemento actúa como pro-oxidante, promoviendo la formación de peróxidos y radicales libres que son carcinogénicos por los daños causados al DNA.⁸³ Sin embargo, otros estudios eximen al hierro como factor etiológico de la carcinogénesis.⁸⁴

7.- PRODUCTOS FITOQUÍMICOS

Los productos fitoquímicos abarcan una gama amplia de sustancias que son componentes naturales de las plantas, y que muestran actividad anticarcinogénica. Estos incluyen los glucosinatos e indoles (repollo, brócoli, coliflor); compuestos organosulfúricos (ajo, cebolla); cumarinas (zanahorias, perejil, apio, cítricos); flavonoides (zanahorias, perejil, apio, cítricos, té verde); difenólicos (productos de soya); terpenos (aceites esenciales cítricos, granos verdes de café, hierbabuena, leguminosas); y fenólicos (curry, uvas frescas, nueces, café, té, soya).⁸⁵

CONCLUSIONES

Para concluir este trabajo, podemos clasificar los carcinógenos contenidos en los alimentos dentro de las tres categorías siguientes. **Los carcinógenos de bajo riesgo**, que no es indispensable evitar: El ácido caféico (contenido principalmente en las manzanas y la lechuga); el uretano (etil carbamato, contenido en las bebidas alcohólicas, panes, salsa de soya, yogurt y aceitunas); la acrilamida (contenida en las “papitas” y papas fritas); los residuos de pesticidas (contenidos principalmente en los productos agrícolas que no han sido adecuadamente lavados); los antioxidantes fenólicos (BHA y BHT, contenidos en muchos productos procesados); la sacarina sódica (endulcorante artificial) y el azafrán (colorante amarillo). **Los carcinógenos de mediano riesgo**, que es preferible evitar: Las aminas policíclicas heterocíclicas (contenidas principalmente en las carnes asadas, zancochadas, tatemadas o excesivamente cocidas); las nitrosaminas (contenidas en los jamones, wieners, salchichas, etc.); los colorantes anilínicos rojo y amarillo; el consumo excesivo de carnes rojas; el consumo excesivo de grasas, especialmente las saturadas (crema, leche entera, quesos, productos cárnicos excesivamente grasosos), así como los aceites de alto contenido de ácido linoléico (maíz, cártamo, ajonjolí); y alimentos de alto contenido de hierro (muchos de los alimentos procesados, especialmente los cereales para desayuno han sido fortificados con altos contenidos de hierro). **Los carcinógenos de alto riesgo**, que definitivamente deben ser evitados: Las aflatoxinas, especialmente la aflatoxina B1 (contenidas en el maíz, cacahuates, nueces y otros productos hongueados); y el consumo excesivo de alcohol.

En cuanto a los anticarcinógenos, todos los que han sido discutidos en este trabajo son altamente deseables: Restringir el consumo de calorías totales; incrementar el consumo de fibra dietética (frutas, vegetales, cereales integrales); incrementar moderadamente el consumo de grasas omega-3 (aceites de pescado y linaza), disminuyendo los consumos de las grasas y los aceites indeseables (indicados en el párrafo anterior); incrementar el consumo de vitaminas A (frutas y vegetales de color amarillo o naranja), C (todas las frutas, especialmente los cítricos) y E (cacaahuates, nueces, semillas); incrementar los consumos de calcio y vitamina D (leche y yogurt bajos en grasas, "tofu" y leche de soya); incrementar el consumo de productos fitoquímicos (todas las frutas y vegetales).

Referencias Bibliográficas

1. National Research Council. Carcinogens and anticarcinogens in the diet. National Academy Press, Washington, D. C., E. U. A., 1996.
2. Hermann, K. Occurrence and content of hydroxycinnamic acid and hydroxybenzoic acid compounds in food. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 1989. 28. Pp: 315 a 347
3. Inoue, S. K., Ito, K., Yamamoto, K., y Kawanishi, Y. S. Caffeic acid causes metal-dependent damage to cellular and isolated DNA through hydrogen peroxide formation. *Carcinogenesis.* 1991 13. Pp: 1497 a 1502
4. Li, Y. y Trush, M. A. Reactive oxygen-dependent DNA damage resulting from the oxidation of phenolic compounds by copper-redox cycle mechanism. *Cancer Res.* 1994. 54 (Supl.). Pp: 1895s a 1898s
5. International Agency for Research on Cancer. Chemicals with sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals. IARC Monographs Volumes 1 a 17 (IARC Intern. Rep. No. 78/003). 1978. Lyons, Francia
6. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs Volumes 1 a 42. 1987. Lyons, Francia
7. Della Porta, G., Capitano, G., Montipo, W. y Parmì, L. Studio sull'azione dell'uretano nel topo. *Tumori.* 1963. 49. Pp: 413 a 428
8. Adenis, L., Demaille, A., Driessens, J. Pouvoir cancérogène de l'urethane chez le rat Sprague. *C. R. Soc. Biol. (Paris).* 1968. 162. Pp: 458 a 461
9. Toth, B. y Borsheiba, I. Tumorigenesis with isonicotinic acid hydrazide and urethane in the Syrian golden hamster. *Europ. J. Cancer.* 1969. 5. Pp: 165 a 171
10. Pitt, J. L., Hocking, A. D., Bhudasamai, B. F., Miscable, K., Wheeler, A. y Tanbook-Ek, P. The normal microflora of commodities from Thailand. I. Nuts and oilseeds. *Int. J. Food Microbiol.* 1993. 20. Pp: 211 a 226
11. Qian, G. S., Ross, R. K., Yu, M. C., Yuan, J. M., Gao, Y. T., Henderson, B. E., Wogan, G. N. y Groopman, J. D. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer in Shanghai. People's Republic of China. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1994. 3. Pp: 3 a 10
12. Zawirska, B. y Benzar, W. The particular traits of carcinogenesis induced in Wistar rats by aflatoxin B1. III. Porphyrins and the activity of gamma-glutamyltranspeptidase in primary hepatos and their tissues of origin. *Neoplasma.* 1981. 28. Pp: 35 a 49
13. Soffritti, M. y McConnell, E. Liver foci formation during aflatoxin B1 carcinogenesis in the rat. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988. 534. Pp: 531 a 540
14. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some naturally occurring substances: Food items and constituents: Heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. 1993. Lyons, Francia
15. Autrup, H. T., Seremet, T., Watkins, J. y Wasumma, A. Aflatoxin exposure measured by urinary excretion of aflatoxin B1-guanine adduct and hepatitis B virus infection in areas with different liver cancer incidence in Kenya. *Cancer Res.* 1987. 47. Pp: 3430 a 3433
16. Yeh, F. S., Yu, J. C., Mo, C. C., Luo, S., Tong, M. y Henderson, B. E. Hepatitis B virus, aflatoxins and hepatocellular carcinoma in southern Guangxi, China. *Cancer Res.* 1989. 49. Pp: 2506 a 2509
17. Parkin, D. M., Srivatanakul, P., Kihlat, M., Chenvidhya, D., Chotiwan, P., Insiripong, S., Abbé, L. y Wild, C. P. Liver cancer in Thailand. I. A case-control study of cholangiocarcinoma. *Int. J. Cancer.* 1961. 48. Pp: 323 a 328
18. Greenblatt, M. S., Bennett, W. P., Hollstein, M. y Harris, C. C. Mutations in the p53 tumor suppressor gene. Clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res.* 1994. 54. Pp: 4855 a 4878
19. Sugimura, T. Carcinogenicity of mutagenic heterocyclic amines formed during the cooking process. *Mutat. Res.* 1985. 150. Pp: 33 a 41
20. Nagao, M. y Sugimura, T. Carcinogenic factors in food with relevance to colon cancer development. *Mutat. Res.* 1993. 290. Pp: 43 a 51
21. Sugimura, T., Nagao, M. y Wakabayashi, K. Heterocyclic amines in cooked foods: Candidates for caution of common cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994. 86. Pp: 2 a 4
22. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some naturally occurring substances: Food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. 1993. Lyons, Francia
23. Esumi, H., Ohgaki, H., Kohzen, E., Takayama, S. y Sugimura, T. Induction of lymphoma in CDE1 mice by the food mutagen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazol-[4,5b]-pyridine. *Japan J. Cancer Res.* 1989. 80. Pp: 1176 a 1178
24. Ito, N. R., Hasewaga, M., Sano, S., Tamano, H., Esumi, H., Takayama, S. y Sugimura, T. A new colon and mammary carcinogen in cooked food, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazol-[4,5b]-pyridine (PhIP). *Carcinogenesis.* 1991. 12. Pp: 1503 a 1506
25. Ochiai, M., Ogawa, K., Wakabayashi, K., Sugimura, T., Nagase, S., Esumi, H. y Nagao, M. Induction of intestinal carcinogenesis by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazol-[4,5b]-pyridine in Nagase albuminemic rats. *Japan J. Cancer Res.* 1991. 82. Pp: 363 a 366
26. Taylor, H., Lijinsky, W., Metteschemi, P. y Snyder, C. W. Alteration of tumor response in rat liver by carbon tetrachloride. *Cancer Res.* 1974. 34. Pp: 3391 a 3395
27. Shinohara, Y., Arai, M., Harao, S., Sugihara, K., Nakanishi, K., Tsunoda, H., e Ito, M. Combination of citrinin and other chemicals on rat kidney tumorigenesis. *Gann.* 1976. 67. Pp: 145 a 155

28. Corpett, D. E., Stamp, D., Medline, A., Minkin, S., Archer, M. C. y Bruce, W. R. Promotion of colonic microadenoma growth in mice and rats fed cooked sugar or cooked casein and fat. *Cancer Res.* 1990. 50. Pp: 6955 a 6958
29. Anónimo. Health Canada discovers key to carcinogens in starchy foods. *Halifax Herald*, Halifax, Nova Scotia, Canada. Oct. 1, 2002
30. National Research Council. Diet, nutrition and cancer. National Academy Press. Washington, D. C., E. U. A. 1982
31. National Research Council. Diet, nutrition and cancer. Directions for research. National Academy Press. Washington, D. C., E. U. A. 1983
32. National Research Council. Diet and health. Implications for reducing chronic disease risk. Food and Nutrition Board on Diet and Health. National Academy Press. Washington, D. C., E. U. A. 1993
33. Blair, A. H., Malker, K., Cantor, K. P., Burmeister, F. y Wisklund, K. Cancer among farmers: A review. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1985. 11. Pp: 397 a 407
34. Brown, L. M., Blair, A. H., Gibson, R., Everett, G. D., Cantor, K. P., Schuman, L. M., Burmesiter, F., Van Lier, S. F. y Dick, F. Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res.* 1991. 50. Pp: 6585 a 6598
35. Tanner, C. M. y Langston, J. W. Do environmental toxins cause Parkinson's disease? *Neurol.* 1990. 40. Pp: 17 a 30
36. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration pesticide program residue monitoring 1993. *J. Assoc. Off. Analyt. Chemists Internat.* 1993. 77. Pp: 161 a A185
37. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals in humans, some aromatic amines, anthraquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking water and dental preparations. 1982. Lyons, Francia
38. Sander, J., Schweinsberg, F. y Menz, H. P. Untersuchungen uber die entstahung cancerogener nitrosamin in magen. *Hoppe-Seyler-Z. Physiol. Chem.* 1968. 349. Pp: 1691 a 1697
39. National Research Council. The health effects of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds. National Academy Press. Walshington, D. C., E. U. A. 1981
40. Leaf, C. D., Wishnook, J. S. y Tannenbaum, S. R. Mechanisms of endogenous nitrosation. *Cancer Surv.* 1989. 9. Pp: 323 a 324
41. Magee, P. N. The experimental basis for the role of nitroso compounds in human cancer. *Cancer Surv.* 1989. 8. Pp: 207 a 209
42. Bunin, G. R., Kuijten, R. R., Boesel, C. P., Buckley, J. D. y Meadows, A. T. Maternal diet and risk of astrocytic glioma in children: A report from the Children's Cancer Group (United States and Canada). *Cancer Causes Control.* 1994. 5. Pp: 177 a 187
43. Sarasuta, S. y Savitz, D. A. Cured and boiled meat consumption in relation to childhood cancers: Denver, Colorado, E. U. A. *Cancer Causes Control.* 1994. 5. Pp: 141 a 148
44. Okada, M. Comparative metabolism of N-nitrosamines in relation to their organ and species specificity. En "N-nitroso compounds: Occurrence, biological effects and relevance to human cancer", O'Neill, I. K., Von Borstet, R. C., Miller, C. T., Long, J. y Batsch, H., Eds. IARC Scientific Publ. No. 57. Lyons, Francia. Pp: 401 a 409
45. Archer, M. C. Mechanisms of action of N-nitroso compounds. *Cancer Surv.* 1989. 8. Pp: 241 a 250
46. Verhagen, H., Schilderman, P. A., y Kleinjans, J. C. Butylated hydroxyanisole in perspective. *Chem. Biol. Interact.* 1991. 20. Pp: 109 a 134
47. Kahol, R. Synthetic antioxidants: Biochemical actions and interference with radation, toxic compounds, chemical mutagens and chemical carcinogens. *Toxicology.* 1984. 33. Pp: 185 a 228
48. Stich, H. F. The beneficial and hazardous effects of simple phenolic compounds. *Mutat. Res.* 1991. 259. Pp: 307 a 324
49. Ito, N., Fukushima, S. y Tsuda, H. Carcinogenicity and modification of the carcinogenic response by BHA, BHT and other antioxidants. *CRC Critical Reviews in Toxicology.* 1985. 15 (2). Pp: 109 a 150
50. Ellwein, L. B. y Cohen, S. M. The health risks of saccharin revisited. *Crit. Rev. Toxicol.* 1990. 20 Pp: 311 a 316
51. Cohen, S. M., Cano, M., Earl, R. A., Carson, S. D. y Garland, E. M. A proposed role for silicates and protein in the proliferative effects of saccharin on the male rat urothelium. *Carcinogenesis.* 1991. 12. Pp: 1551 a 1555
52. Cohen, S. M., Garland, E. M., Wehner, J. M., Johnson, L. S. y Cano, M. Relationship between bladder changes produced in male rats by sodium saccharin treatment and formation of an insoluble amorphous material in the urine. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1993. 34. Pp: 174 a 178
53. Ioanides, C., Delaforge, M. y Parke, D. V. Safrole: Its metabolism, carcinogenicity and interactions with cytochrome P-450. *Food Cosmet. Toxiol.* 1981. 19. Pp: 657 a 667
54. Pariza, M. W. y Boutwell, R. K. Historical perspective: Calories and energy expenditure on carcinogenesis. *A. J. Clin. Nutr.* 1977. 45 (Supl.). Pp: 151 a 156
55. Hassman, J. K. y Rao, G. N. Effects of corn oil, time-related changes and interlaboratory variability on tumor occurrence in control Fisher 344 (F344/N) rats. *Toxicol. Pathol.* 1991. 20. Pp: 52 a 60
56. Kritchevsky, N. I. Undernutrition and chronic disease. *Cancer Proc. Nutr. Soc.* 1993. 52. Pp: 39 a 47
57. Willett, W. C. Diet and Health: What should we eat? *Science.* 1994. 264. Pp: 532 a 537
58. Grasl-Kraup, B., Bursch, W., Ruttkay-Nedecky, A., Wagner, B., Lauer, B. y Schulte-Hermann, R. Food restriction eliminates preneoplastic cells through apoptosis and antagonizes carcinogenesis in the liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. (U. S. A.).* 1994. 91. Pp: 9995 a 9999
59. National Research Council. Diet and health: Implications for reducing chronic disease risk. Food and Nutrition Board Committee on Diet and Health. Washington, D. C., E. U. A. National Academy Press. 1989
60. Giovanucci, E., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Ascherio, A., Chute, C. C. y Willett, W. C. A prospective study of dietary fat intake and risk of prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993. 1571 a 1579
61. Welsch, C. W., House, J. I., Herr, B., Eliasberg, S. J. y Welsch, M. A. Enhancement of mammary carcinogenesis by high levels of dietary fat: A phenomenon dependent on ad libitum feeding. *JNCI.* 1990. 82. Pp: 1615 a 1620
62. Ip, C., Carter, A. e Ip, M. M. Requirement of essential fatty acid for mammary tumorigenesis in the rat. *Cancer Res.* 1985. 45. Pp: 1997 a 2001
63. Carroll, K. K. Lipid oxidation and carcinogenesis. En "Genetic Toxicology of the Diet", Knudsen, I., Ed., Liss Press. New York, New York, E. U. A. 1985
64. Scalmati, A., Lipkin, M. y Newmark, H. Relationships of calcium and vitamin D to colon cancer. En "Cancer Chemoprevention",

- Wattenberg, L., Lipkin, M. C., Bourne, C. W. y Kelloff, G. J., Eds. CRC Press. Boca Raton, Florida, E. U. A. 1992. Pp: 249 a 262
65. Ip, C., Singh, M., Thompson, H. J. y Scimeca, J. A. Conjugated linoleic acid suppresses mammary carcinogenesis and proliferative activity of the mammary gland in the rat. *Cancer Res.* 1994. 54. Pp: 1212 a 1215
 66. Ip, C., Chin, S. F., Scimeca, J. A. y Pariza, M. W. Mammary cancer prevention by conjugated dienoic derivative of linoleic acid. *Cancer Res.* 1991. 51. Pp: 6118 a 6124
 67. Giovanucci, E., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Rimm, E. B., Trichopoulos, D., Rosner, B. A., Speizer, F. E. y Willett, W. C. Folate, methionine and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993. 85. Pp: 875 a 884
 68. Ziegler, R. G. Vegetables, fruits and carotenoids and the risk of cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991. 53 (Supl.). Pp: 251S a 259S
 69. Block, G. Vitamin C and cancer prevention. The epidemiologic evidence. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991. 53. Pp: 270S a 282S
 70. Birt, D. F. Update on the effects of vitamins A, C and E and selenium on carcinogenesis. En "Proceedings of the Society for Environmental Biology and Medicine". 1986. Pp: 311 a 320
 71. Cravo, M. L., Mason, J. B., Dayal, Y., Hutchinson, M., Smith, D., Selhub, J. y Rosenberg, I. H. Folate deficiency enhances the development of colonic neoplasma in dimethylhydrazine-treated rats. *Cancer Res.* 1991. 52. Pp: 5002 a 5006
 72. Freudenham, J. L., Graham, S., Marshall, J. R., Haughey, B. P., Cholewinski, S. y Wilkinson, G. Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum. *Int. J. Epidemiol.* 1991. 20. Pp: 368 a 374
 73. Newmark, H. L. y Lipkin, M. Calcium, vitamin D and colon cancer. *Cancer Res.* 1991. 52 (Supl.). Pp: 2067s a 2070s
 74. Carroll, K. K., Jacobson, E. A., Eckel, L. A. y Newmark, H. L. Calcium and carcinogenesis of the mammary gland. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991. 54 (Supl.). Pp: 206S a 208S
 75. Clark, L. C., Cantor, K. P. y Allway, W. H. Selenium in forage crops and cancer mortality in U. S. countries. *Arch. Environ. Health.* 1991. 46. Pp: 37 a 42
 76. Jaskiewicz, K., Marasas, W. F. O., Rossouw, J. E., Van Niekerk, F. E. y Heine, E. W. Selenium and other mineral elements in populations at risk for esophageal cancer. *Cancer.* 1988. 62. Pp: 2635 a 2639
 77. Bendich, A. y Olsen, J. A. Biological action of carotenoids. *FASEB J.*, 1989. 3. Pp: 1927 a 1932
 78. Krinsky, N. I. Effect of carotenoids in cellular and animal systems. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991. 53. Pp: 238S a 246S
 79. Di Mascio, P., Murphy, M. E. y Sies, H. Antioxidant defense systems: The role of carotenoids, tocopherols and thiols. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991. 53. Pp: 194S a 200S
 80. Dizik, M. J., Christman, K. y Wainfan, E. Alterations in expression and methylation of specific genes in rat livers fed a cancer-promoting methyl-deficient diet. *Carcinogenesis.* 1991. 12. Pp: 1307 a 1312
 81. Minghetti, P. P. y Norman, A. W. 1,25(OH)₂-vitamin D₃ receptors: Gene regulation and genetic circuitry. *FASEB J.* 1988. 2. Pp: 3043 a 3053
 82. Medina, D. Selenium and murine mammary tumorigenesis. En "Diet, Nutrition and Cancer: A Critical Evaluation", Reddy, B. S. y Cohen, L. A., Eds. CRC Press. Boca Raton, Florida, E. U. A. 1986. Pp: 23 a 41
 83. Weinberg, R. A. Oncogenes and tumor suppressor genes. *Cancer J. Clin.* 1994. Pp: 160 a 170
 84. Higginson, J. y Oettle, A. G. Cancer incidence in the Bantu and "Cape Colored" races of South Africa: Report of a cancer survey in the Transvaal, 1953–1955. *JNCI.* 1960. 24. Pp: 589 a 672
 85. Melina, V., Davis, B. y Harrison, V. "The Complete Guide to Adopting a Healthy Vegetarian Diet". Book Publ. Co. Summertown, Tennessee, E. U. A. 1995. Pp: 23 a 26

Reflujo Vesicoureteral Primario. *Revisión de la Literatura*

Carlos Alberto Becerra Laguna*

RESUMEN

El reflujo vesicoureteral (RVU) es el flujo retrógrado de orina desde la vejiga hasta el tracto urinario superior, debido a falla del mecanismo antirreflujo proporcionado por la unión ureterovesical. Es la causa más importante de consulta urológica pediátrica. El cuadro clínico no es propio del RVU, sino de la infección del tracto urinario. El diagnóstico se realiza mediante la cistoureterografía miccional seriada, la cual es la prueba demostrativa del RVU y su grado.

El tratamiento puede ser médico, quirúrgico o endoscópico. El médico consiste en la profilaxis con antibióticos, así como medidas generales, el quirúrgico se basa en la reimplantación quirúrgica del uréter en la vejiga reconstruyendo el mecanismo antirreflujo mediante la formación de un túnel submucoso, y el endoscópico consiste en una inyección paraureteral de material biocompatible, creando un soporte bajo el uréter intravesical y alargando su trayecto para evitar el RVU.

**Estudiante de 9º semestre del Programa de Médico Cirujano de la UACJ, ex-consejero Técnico del ICB de la UACJ (Enero-Diciembre de 2002), Presidente del Comité Editorial de la revista Expresiones Médicas*

ABSTRACT

Vesicoureteral reflux (VUR) is the retrograde flow of urine from the bladder to the superior urinary tract, due to failure of the antireflux mechanism provided by the ureterovesical junction. It is the most important cause of consult in pediatric urology. Clinical characteristics are not typical of VUR, they are common of an urinary tract infection. To do a diagnosis is necessary a voiding cystogram, which is the demonstrative test of VUR and its degree.

Treatment could be medical, surgical, or endoscopic. The medical treatment consists in the prevention with antibiotics and general recommendations. The surgical treatment is based on the reimplantation of the ureter in the bladder reconstructing the antireflux mechanism through the formation of a submucosal tunnel, and the endoscopic treatment consists in the injection of biocompatible material, creating a support under intravesical ureter, and lengthen its way to avoid VUR.

INTRODUCCIÓN

El reflujo vesicoureteral (RVU) se define como el flujo retrógrado de orina desde la vejiga al tracto urinario superior.¹⁰

Es el problema médico más importante de la urología pediátrica, con una incidencia del 1 al 2% de los niños sanos y del 30 al 50% de aquellos con infecciones del tracto urinario (ITU). Ocurre

predominantemente en niñas y aunque la mayoría son esporádicos, se han descrito casos con agrupamiento familiar,¹ los hermanos de los niños con RVU, tienen entre el 27 al 46% de probabilidades de ser portadores de la patología.²

La importancia clínica del RVU se debe a su asociación con ITU y la lesión renal que puede ocasionar.¹ Puede manifestarse como una dilatación prenatal,¹¹ una ITU o en forma tardía con insuficiencia renal crónica (IRC). El 12 a 20% de los pacientes con diagnóstico de IRC en la edad pediátrica son secundarios a nefropatía de reflujo.³

Aunque el pronóstico es excelente en la mayoría de los casos, son posibles múltiples las secuelas que se relacionan con el daño del parénquima renal (cicatrices, atrofia o falla para su crecimiento) y sus consecuencias clínicas incluyen hipertensión arterial (HTA) y disminución de la función renal.

La mayor parte de esta morbilidad puede ser prevenida con una estricta atención al diagnóstico rápido y tratamiento agresivo.⁴

FISIOPATOLOGÍA

La unión ureterovesical tiene dos importantes funciones: Permite el paso adecuado de la orina a la vejiga y previene el reflujo de la misma.⁵

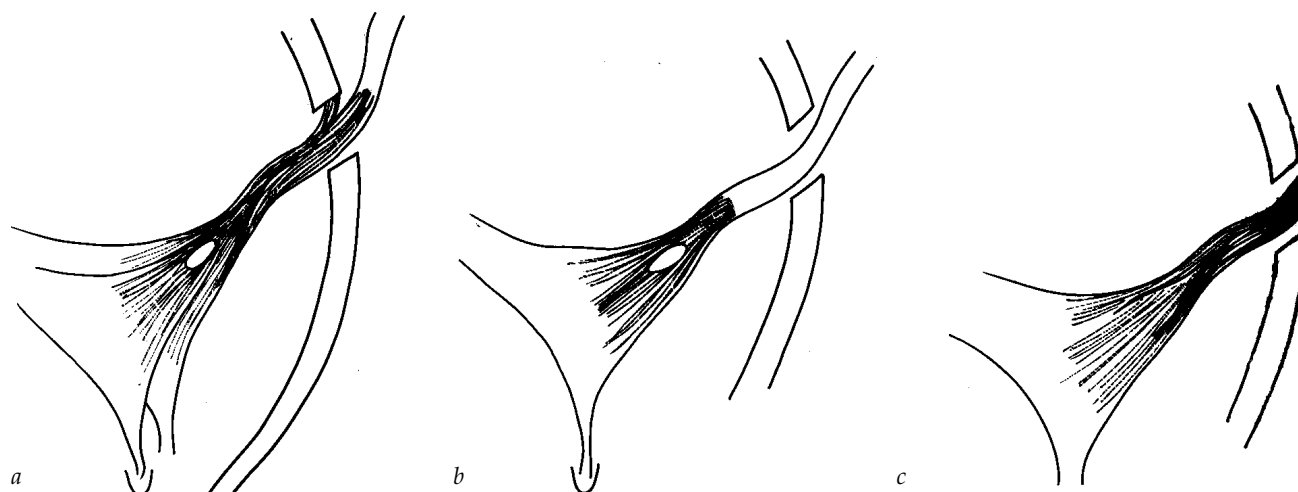


Figura 1. a) Anatomía del trigono, b) trigono superficial, c) capa media del trigono.¹²

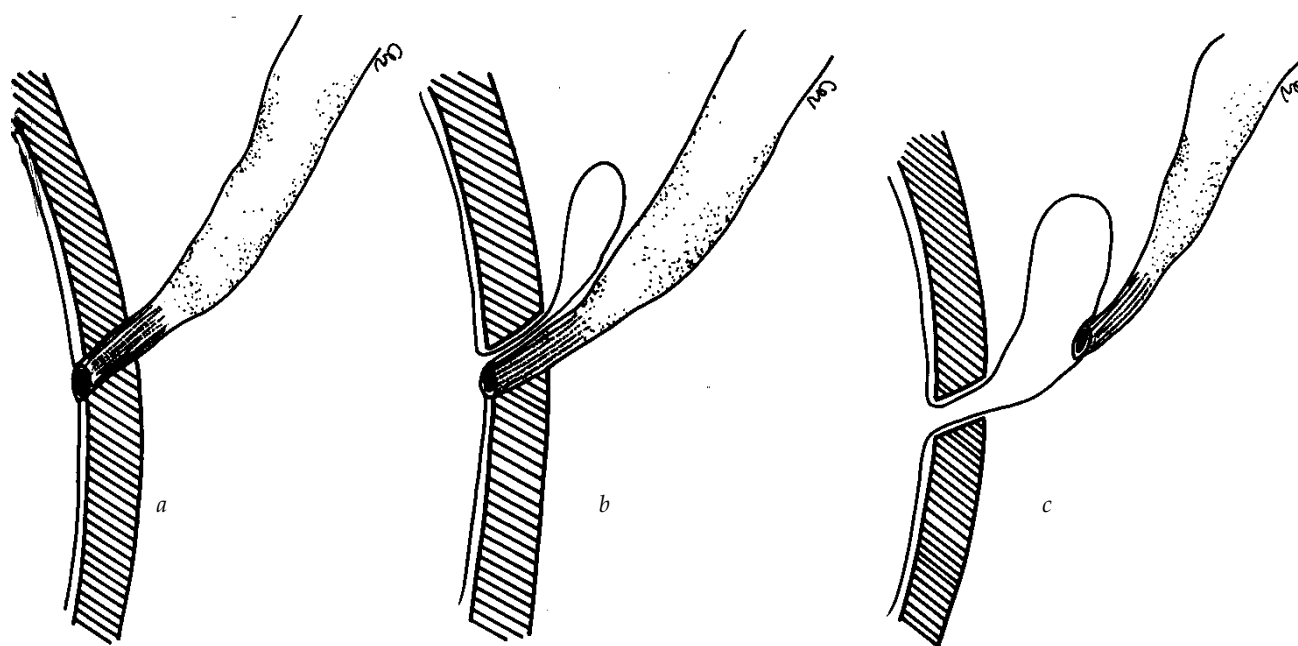


Figura 2. a) Ausencia del túnel submucoso, b) divertículo paraureteral, c) extravesicalización del uréter.¹²

El mecanismo antirreflujo, resulta de la interacción funcional de varios factores, principalmente la oblicuidad y longitud del trayecto del uréter intramural submucoso, la musculatura ureterovesical y el tono del músculo detrusor de la vejiga (Fig. 1). La ineficacia de dicho mecanismo por mal desarrollo de

sus componentes o el acortamiento del segmento intramural del uréter provoca la aparición de RVU primario.^{1, 4, 5, 6, 7, 8, 9}

De una forma esquemática las lesiones básicas son: Inflamación, la existencia de un uréter intravesical corto y la aparición de una extravesicalización ureteral (Fig. 2).

Su nocividad depende, fundamentalmente, de dos circunstancias: Aumento de la presión en las vías urinarias altas y del ascenso hasta el riñón de la orina vesical contaminada. La persistencia del reflujo conduce a la dilatación de las vías urinarias, deterioro progresivo del parénquima renal, aparición de

pielonefritis por el ascenso y descenso de la orina séptica y posible posterior atrofia renal. Asimismo, el reflujo intrarrenal daña el riñón de una forma definitiva, sobre todo, cuando se acompaña de infección.⁵

<p>Causas congénitas: Debilidad del trígono, anomalías ureterales (duplicación ureteral completa, orificio ureteral ectópico, ureterocele)</p> <p>Trabeculación vesical Edema de la pared vesical por ascitis</p> <p>Síndrome de Eagle-Barret o de Prune-Belly (síndrome de vientre en ciruela)</p> <p>Causas yatrógenas: Prostatectomía, resección en cuña del cuello vesical posterior, meatotomía ureteral, resección de ureterocele</p> <p>Contractura de la vejiga</p>
--

Cuadro 1. Etiología del RVU.⁶

CUADRO CLÍNICO

No existen síntomas propios de RVU, por lo que la clínica esta relacionada con la presencia de ITU. El neonato y el lactante cursan con rechazo a los alimentos, vómitos, irritabilidad, letargia y pérdida de peso. En el niño mayor son más frecuentes la fiebre, síntomas miccionales como disuria, urgencia o frecuencia miccional, y dolor abdominal o en flanco en los casos de pielonefritis.^{1,7}

DIAGNÓSTICO

CISTOGRAFÍA

La cistouretrografía miccional seriada (CUMS) es la prueba demostrativa de la presencia y el grado de RVU. Se realiza instilando contraste radiopaco en la vejiga visualizando radiológicamente la vejiga y la fosa renal durante el llenado y la micción. La severidad se mide cuantificando el grado de

Síntomas relacionados con reflujo

- Pielonefritis sintomática
- Pielonefritis asintomática
- Cistitis
- Dolor renal a la micción
- Uremia
- Hipertensión arterial

Síntomas relacionados con la enfermedad subyacente

- Obstrucción de vías urinarias
- Enfermedad de la médula espinal

Cuadro 2. Datos clínicos del RVU.⁶

RVU (Fig. 3 y Cuadro 3). La cistografía es capaz de valorar el estado de la vejiga al delinear la anatomía vesical, además de visualizar la uretra.

I	Solamente uréter
II	Uréter, pelvis y cálices, sin dilatación de vías. Cálices renales normales
III	Moderada dilatación y/o tortuosidad del uréter y leve o moderada dilatación de la pelvis renal. Cálices renales normales
IV	Moderada dilatación y/o tortuosidad del uréter y moderada dilatación de la pelvis renal. Obliteración completa del ángulo agudo de los cálices, con impresiones papilares caliciliares normales
V	Gran dilatación o tortuosidad ureteral. Gran dilatación de pelvis y cálices. No se observan las impresiones papilares

Cuadro 3. Clasificación Internacional del RVU, I y II: leve; III y IV: moderado y V: severo.^{1,5}

En la actualidad se viene utilizando la cistogammagrafía con isótopos, de forma directa (instilando el isótopo en la vejiga mediante una sonda) o indirecta (midiendo la eliminación del

radiotrazador tras la administración intravenosa del isótopo). Es una prueba más sensible que la CUMS al monitorizar continuamente el tracto urinario, y somete al niño a menos radiación, pero es menos informativa al no aportar detalles anatómicos y determinar el grado de RVU con menor exactitud.

Esta indicado realizar CUMS a todo aquel niño que haya sufrido una ITU, y a pacientes que presenten anomalías asociadas a RVU. Podría estar indicado asimismo, en hermanos de pacientes que tengan RVU.

ECOGRAFÍA

Todo paciente con RVU requiere la evaluación del tracto urinario superior. Aunque la ecografía no es un método seguro ni fiable para diagnosticar RVU, permite el diagnóstico precoz de malformaciones nefrourológicas de forma directa e inocua al no emitir radiación ionizante.

Es el método ideal para la evaluación del crecimiento renal, y aunque es menos sensible que la gammagrafía renal, permite el diagnóstico y seguimiento de las cicatrices renales. No estima la función renal.

ESTUDIOS ISOTÓPICOS

Permiten obtener datos como la función renal porcentual, imágenes dinámicas anatómicas del riñón y las vías urinarias, así como evaluar el número, tamaño y localización de las cicatrices renales.

La gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico tiene una mayor sensibilidad y especificidad que la ecografía y la urografía en la detección de nefropatía por reflujo.

ESTUDIOS URODINÁMICOS

Su realización en todos los pacientes con RVU es aún controvertida. Hasta el 40% de los niños con RVU tienen inestabilidad vesical, y ésta favorece las ITU y

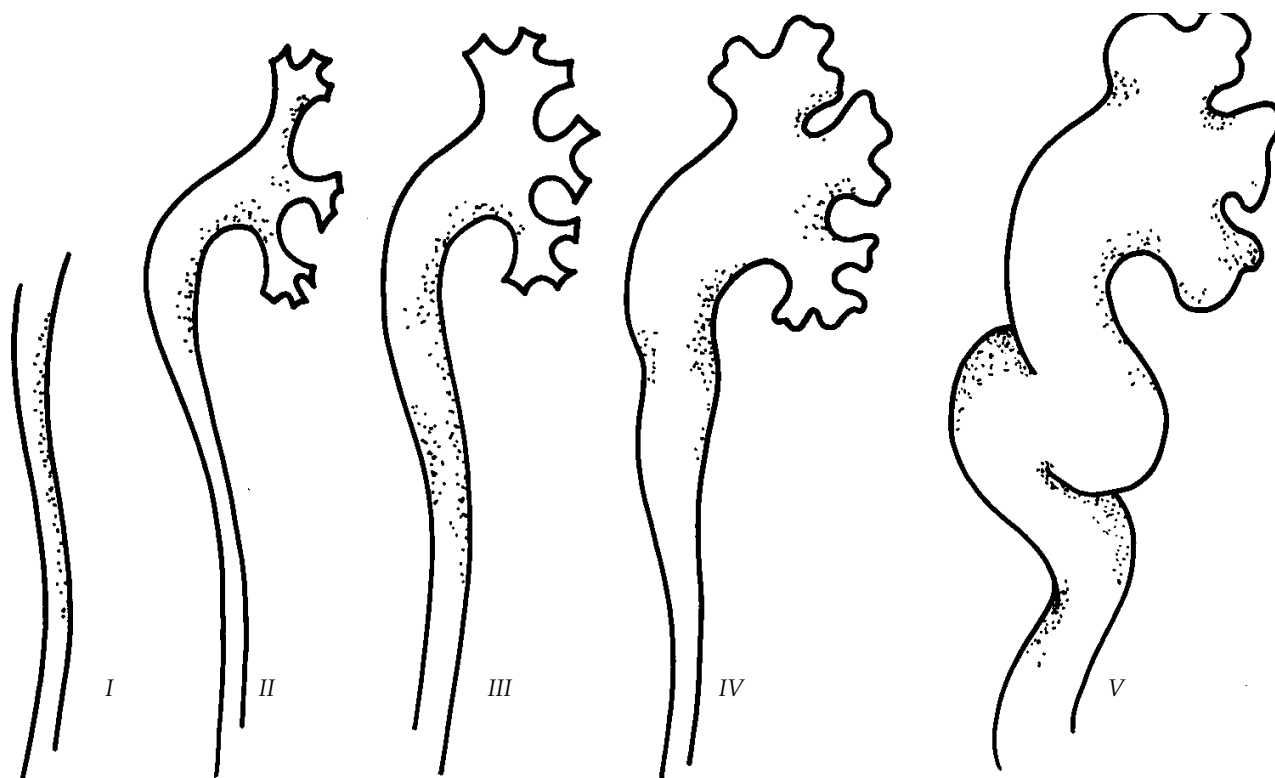


Figura 3. Grados de reflujo. Clasificación Internacional.¹²

dificulta la desaparición espontánea del RVU.

Se recomienda realizar estudios urodinámicos en pacientes seleccionados, que serían aquellos con signos clínicos de inestabilidad vesical (urgencia, frecuencia, incontinencia miccional) o alteraciones radiológicas (trabeculación, engrosamiento de la pared vesical). Todo niño con RVU secundario a vejiga neurógena precisa valoración urodinámica y

- | |
|--|
| Obstrucción vesicoureteral funcional
Obstrucción congénita
Ureterohidronefrosis
Cálculos ureterales bajos
Oclusión ureteral por cáncer prostático o cervical
Tuberculosis de vías urinarias
Esquistosomiasis |
|--|

Cuadro 4. Diagnóstico diferencial del RVU.⁶

posiblemente aquellos pacientes en los que persistan ITU de repetición a pesar del tratamiento.¹

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El manejo de RVU ha sido motivo de controversia en el desarrollo de la urología pediátrica, en la actualidad se prefiere el tratamiento médico inicial, reservando el tratamiento quirúrgico para un grupo seleccionado de pacientes (RVU de alto grado en niños mayores de un año, ITU sin tratamiento médico o mala adherencia a éste).

Existen diversas técnicas de reimplante ureteral para corrección del RVU, las cuales pueden ser clasificadas como intravesicales, extravesicales y mixtas, con aproximadamente 95% de éxito en la corrección de esta patología.³

El objetivo del tratamiento es evitar la formación de cicatrices, la nefropatía por reflujo y sus

consecuencias a largo plazo. En la actualidad se dispone de tres opciones terapéuticas: Médica, quirúrgica y endoscópica.¹ El tratamiento del RVU depende del tipo, características y evolución a partir del diagnóstico.⁵

TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento médico consiste en la profilaxis antibiótica a dosis baja única nocturna, y prolongada para mantener la orina estéril hasta la resolución espontánea del RVU. El RVU no complicado se resuelve de forma espontánea, en especial en los de bajo grado, unilaterales y sin otras anomalías asociadas.¹

La quimioprofilaxis se acompaña de vitaminoterapia (A, C y B) e ingesta abundante de líquidos.⁵

Es conveniente controlar factores que favorecen el RVU por lo que es importante mantener una higiene perineal cuidadosa,

normalizar los hábitos miccional e intestinal y corregir el estreñimiento.

Una vez iniciado el tratamiento médico deben realizarse controles clínicos y analíticos periódicos de los pacientes: Urocultivos trimestrales en ausencia de ITU, ecografía cada 6 a 12 meses, cistografía anual, estudios isotópicos cada 6 a 12 meses.

En caso de persistir el RVU a pesar del tratamiento médico, se debe de pensar en otra opción terapéutica.¹

Fármacos	Dosis
Trimetoprim	1 a 2 mg/kg/día
Amoxicilina	15 a 20 mg/kg/día
Nitrofurantoina	1 a 2 mg/kg/día
Ácido nalidíxico	15 a 20 mg/kg/día
Cotrimoxazol	1 a 2 mg/kg/día

Cuadro 5. Fármacos utilizados para quimioprofilaxis.¹

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se basa en la reimplantación quirúrgica del uréter en la vejiga reconstruyendo el mecanismo

antirreflujo al alargar el trayecto intramural del uréter (túnel submucoso).¹

Las indicaciones para la cirugía pueden ser absolutas y relativas. Entre las primeras cuentan la progresión de la infección urinaria, el avance de la lesión renal y los grados V del reflujo. Respecto a las relativas se puede considerar: La llegada a la pubertad sin solución del reflujo, el fracaso tras 4 años de tratamiento médico, las alteraciones de la unión ureterovesical, visibles en cistoscopia y los reflujos grado IV.

Las técnicas quirúrgicas se dividen en: Extravesicales (Lich-Gregoir y Wacksmann), técnicas sin desinsertar el meato (Hutch, Bischoff y Witherington) y las técnicas transvesicales (neouretero-cistostomías suprahiatales, como la técnica de Politano-Leadbetter, técnica de Paquin; transhiatales, como la técnica de Cohen o infrahiatales, como la técnica de Glenn-Anderson y Williams).⁷

Las desventajas de la cirugía

estriban en que precisa hospitalización prolongada y algunos días de recuperación domiciliaria.

Después de la cirugía se mantiene la profilaxis antibiótica hasta la realización de una CUMS, que compruebe la desaparición del RVU entre 3 y 6 meses tras la intervención.¹

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Se basa en la inyección paraureteral de material biocompatible creando un soporte bajo el uréter intravesical y alargando su trayecto para impedir el RVU.

La técnica requiere anestesia general y se realiza en régimen de hospitalización ambulatoria. Se considera una terapéutica alternativa poco agresiva, recuperándose el paciente de forma inmediata y muy eficaz, con un porcentaje de éxito de hasta un 75 a 95%.¹

Después de la realización de la técnica endoscópica se mantiene la profilaxis antibiótica durante 3 meses hasta la realización de una CUMS.¹

Referencias Bibliográficas

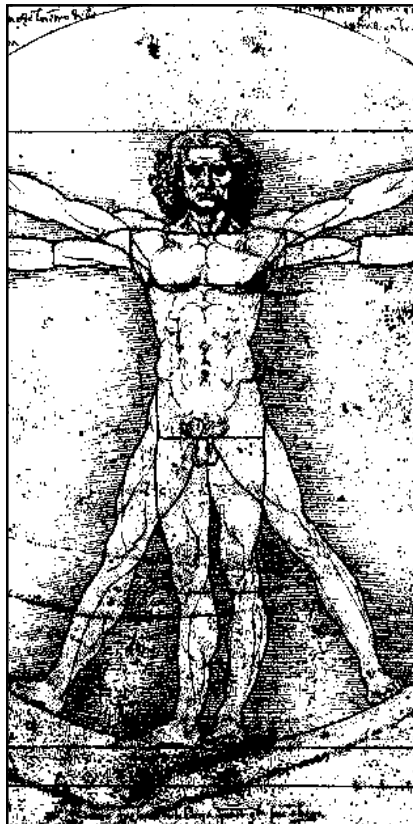
1. D. J. Peláez Mata. Manejo del reflujo vesicoureteral en la infancia. Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. 115. 2001. 41. Pp: 115 a 121
2. Dra. Perdomo Virginia y Dra. Bernadá Mercedes. Estudio de hermanos de niños portadores de reflujo vésico-ureteral. 2001
3. Dr. Escala J. M. y col. Reflujo vesicoureteral quirúrgico: Experiencia en el Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés 1995-2000. Revista Chilena de Urología. Volumen 67. Número 1. 2002. Pp: 42
4. Dr. Gastelbondo y col. Evolución y secuelas del reflujo vesicoureteral primario en niños, en el Hospital Militar Central y la Clínica Infantil de Colsubsidio. 2002.
5. Cruz Hernández Manuel. Tratado de Pediatría. Vol. II. 8ª edición. Editorial Ergon. Madrid España. 2001. Pp: 1531 a 1534
6. Tanagho y col. Urología General de Smith. 11ª edición. Editorial El Manual Moderno. México D. F. 1995. Pp: 189 a 204
7. Valoria Villamarín José María. Cirugía Pediátrica. Editorial Díaz de Santos. Madrid España 1994. Pp: 444 a 451
8. Walsh Patrick C. y col. Campbell's Urology. Vol. II. 6ª edición. W. B. Saunders Company. Philadelphia E. U. A. 1992. Pp: 1689 a 1707
9. Hernández Rodríguez Manuel. Pediatría. 2ª edición. Editorial Díaz de Santos. Madrid España. 1994. Pp: 845, 886, 887
10. Dr. Durán Alvarez Sandalio. Reflujo vesicoureteral: Conceptos actuales. Revista Cubana de Pediatría. 2000. 72. (2). Pp: 132 a 143
11. Dra. Alconcher Laura y col. Reflujo vesicoureteral primario detectado a través del estudio de las hidronefrosis antenatales. Archivo argentino de Pediatría 2001. 99. (3). Pp: 199
12. Garat José María, Gosálbez Rafael. Urología Pediátrica. 1987. Barcelona, España. Pp: 271 a 286

Bases

para la Publicación de Artículos en la Revista Expresiones Médicas

INFORMACIÓN A LOS AUTORES:

La revista Expresiones Médicas acepta para su publicación, trabajos referentes al ámbito médico. Los trabajos enviados deberán ser inéditos. La Universidad Autónoma de Ciudad Juárez se reserva todos los derechos de programación, impresión o reproducción total o parcial del material que reciba, dando en todo caso el crédito correspondiente a los autores del mismo. Si el autor desea volver a publicar su trabajo en otro medio, requiere autorización previa por escrito del editor de la revista Expresiones Médicas.



ASPECTOS GENERALES:

Los artículos deberán ser enviados al Comité Editorial de la *Revista Expresiones Médicas*, al Instituto de Ciencias Biomédicas, Dirección de Medicina. Anillo Envolvente del Pronaf y Estocolmo s/n. C. P. 32300, Cd. Juárez, Chih., México.

Los artículos deberán ir acompañados de una carta del autor(es) en la cual deberá proporcionarse:

1. Tipo de artículo enviado (trabajo original, descripción de caso clínico, revisión bibliográfica)
2. Nombre completo del autor(es)
3. Grado académico o cargo profesional
4. Dirección, teléfono e información adicional que se juzgue necesaria

Enviar el manuscrito por triplicado y en diskette.

El texto, referencias y tablas deberán estar escritos en programa Word, minúsculas, Arial 12, alineación justificada.

Las figuras deberán grabarse en formato JPEG o TIFF en un archivo adicional.

LOS ARTÍCULOS DEBERÁN IR ORDENADOS EN LA SIGUIENTE SECUENCIA:

- I. Título del trabajo
- II. Autor(es): Nombre(s) completo con guión entre apellido paterno y materno
- III. Resumen en español: Menor de 150 palabras
- IV. Resumen en inglés (Abstract)

- V. Texto en español: No deberá exceder de 7 hojas tamaño carta

El texto de los trabajos de investigación clínica deberá ser dividido en las siguientes secciones:

1. Introducción
2. Material y métodos
3. Resultados
4. Discusión

En las descripciones de casos clínicos, la secuencia será la siguiente:

1. Introducción
2. Descripción del caso clínico
3. Discusión

Nota: Es obligatorio enviar permiso por escrito firmado por las personas que sean citadas en el caso

Las *revisiones bibliográficas* llevarán el siguiente orden:

1. Introducción
2. Texto
3. Conclusiones

- VI. Referencias: Apellido paterno, nombre, título, edición, número, año y páginas. Ordenarlas numéricamente de acuerdo con la secuencia de aparición en el texto. Utilizar en todos los casos números arábigos. En caso de ser una revisión bibliográfica deberá tener como mínimo 7 referencias
- VII. Tablas y figuras: Deberán ir en orden numérico de acuerdo a su orden de aparición dentro del texto

AGRADECIMIENTOS

Rectoría UACJ
Coordinación General de Comunicación Social
Imprenta Universitaria
Dirección del Instituto de Ciencias Biomédicas
Departamento de Ciencias Médicas
Departamento de Ciencias Básicas
Coordinación del Programa de Médico Cirujano
Cuerpo médico, administrativo y secretarial del ICB
Biblioteca Central
Biblioteca del ICB

A nuestra familia, maestros y amigos por su incondicional apoyo

Colaboración especial:
Marco Antonio López

Atte.
Consejo y Comité Editorial