



**ÓRGANO DE DIFUSIÓN  
CIENTÍFICA DE LA ESCUELA  
DE MEDICINA  
“DR. JOSÉ SIERRA FLORES”  
DE LA UNIVERSIDAD DEL  
NORESTE**

**Rector**

C.P. Fernando R. Chung Hernández

**Decano**

**Fundador y Editor Emérito**

Dr. José Sierra Flores

**Director de la Escuela de  
Medicina y del Área de Ciencias  
de la Salud**

Dr. Jesús Ramírez Martínez

**Editor**

Dr. Mario Zambrano González

**Co-Editores**

Dr. Víctor Manuel Gómez López

Dr. José Luis García Galaviz

**Coordinador de Postgrado  
Escuela de Medicina**

Dr. Víctor Manuel Escobar Meza

**Consejo Editorial**

Dr. Rubén Sobrevilla Cruz

Dr. José G. Sierra Díaz

Dr. Antonio Escobedo Salinas

Dr. José Martínez Romero

**Corrección de Estilo en Inglés**

Dra. Alma Alicia Peña Maldonado

**Arte, Diseño y Composición  
Tipográfica**

Lic. Ramiro Martínez Rostro

Lic. Fabiola Moreno López

**Impresión**

Printink Conceptos Gráficos

ISSN 1870-9028

**REVISTA DE LA ESCUELA DE MEDICINA  
“DR. JOSÉ SIERRA FLORES”  
UNIVERSIDAD DEL NORESTE**

S.E.P. 04-2006-061513532900-102



**Programa Académico  
Acreditado  
por el COMAEM**

**Contenido**

<b>Editorial</b>	<b>1</b>
Dr. Mario Zambrano González	
<b>Divertículo Duodenal, Un Reto Quirúrgico</b>	<b>2</b>
Dr. José Sierra Flores	
<b>La Prolactina: Una Hormona que también es Citocina</b>	<b>4</b>
Dra. Isabel Méndez Leticia González Isela Martínez	
<b>El Páncreas, Origen y Desarrollo Parte I</b>	<b>12</b>
Dra. Angélica Morales Miranda Guillermo Robles-Díaz Vicente Díaz-Sánchez	
<b>Insulinoterapia en Diabetes Mellitus</b>	<b>16</b>
Dr. José Antonio Fernández Harp Roberto Alfaro Lara	
<b>Toracoscopia Diagnóstica y Terapéutica</b>	<b>21</b>
Dr. José Arturo Vázquez Vázquez Dra. Leticia Rendón Rivera	
<b>Instrucciones para los autores</b>	<b>26</b>

## **EDITORIAL**

Calidad es el tema.

Actualmente, la corriente global gira en torno a la calidad y certificación de calidad. Es un fenómeno que se asienta en todo tipo de actividad, principalmente de orden económico, y cada vez las empresas se ven más obligadas a acceder a la calificación para obtener la certificación.

El principio es sano: mantener un cierto nivel de organización que permita cumplir con los objetivos. Es un poco cuadrangular, sistematizar, ordenar procesos para que fluyan siempre en la dirección deseada, sin desembocaduras o fugas ocultas o sorpresivas que obstaculicen el buen devenir de la organización y sus resultados.

Implica un alto grado de organización, y para cada giro de actividad, los estándares de calidad están bien delimitados, de modo que lo que se obtenga sea absolutamente satisfactorio para el usuario, que es quien se beneficia en última instancia del buen resultado. Las Universidades tienen su registro, sistema de evaluación y certificación. Nuestra Universidad del Noreste está certificada, y no son muchas más las que lo están. Después de la certificación el trabajo no acaba. Antes bien, se incrementa, pues hay que mantener el nivel demostrado y aún superarlo para las re-certificaciones.

Los hospitales no escapan al fenómeno. Las normas de certificación para hospitales en México son muy estrictas y abarcan aspectos y detalles, que al ser aplicados teóricamente aseguran que no habrá tropiezos en la atención de los pacientes, de modo que los riesgos se minimicen. Al menos se intenta tener control sobre los errores humanos, y sobre todo, los errores que generan los "grupos de humanos", es decir, el sistema que los enlaza. El paciente que ingresa al hospital pasa por las manos y la labor de la más diversa índole de trabajadores en el hospital, cada uno con una función, y cada función importante para el buen desenlace. Normatizar esas funciones es el objetivo de la certificación. El principio es sano.

Esta forma de trabajo tan en papel, es muy del estilo de las culturas nord-europeas y sus colonias, es decir, anglosajones, teutones y aún eslavos, pero no tanto de las sud-europeas y sus colonias, es decir, latinos. Como que somos menos dados a lo frío de los cartabones y manuales de procedimientos. Cuando se guía uno por la férula de la cartilla la relación interpersonal se hace impersonal, y eso no nos gusta. Nos llama más la interacción, el elemento intangible y difícilmente calificable de la empatía, o la antipatía en su defecto, pero emoción al fin. Se nos antoja más saber el funcionamiento del sistema, sin tenerlo tan holografizado y si saltan problemas, resolverlos al paso.

Habrà quien piense que estos pensamientos son denigrantes para nuestras culturas. Pienso todo lo contrario: El ser humano se caracteriza por ser social: el zoón políticón, y un poco la razón de la existencia está ahí, en la trascendencia a través de los demás. La cercanía y el calor humano es algo que no hemos perdido, y creo difícil que lo hagamos. Esta forma de ser no cuadra muy bien con el estereotipo que la globalización nos impulsa a adoptar con las certificaciones de calidad. Sin el menor asomo de escribir en contra de ello, creo que calidad podemos encontrar no solo en números y resultados, sino en los intangibles que nos gustan. Estoy seguro, que lograremos encontrar la forma de incorporar nuestro sentir a los enormes beneficios que la estandarización nos brinda. Quien sabe, puede ser la verdadera política de "calidad" en el futuro.

**Dr. Mario Zambrano González**  
*Profesor de Técnica Quirúrgica y Coloproctología  
de la Esc. de Medicina "Dr. José Sierra Flores" UNE.*

## "Divertículo Duodenal, Un Reto Quirúrgico"

\* Dr. José Sierra Flores, FACS.

### RESUMEN

No obstante que el duodeno constituye el segundo sitio más frecuente para el desarrollo de divertículos en el tubo digestivo después del colon, solo un grupo reducido de pacientes acusan sintomatología asociada a su presencia, como hemorragia, perforación, inflamación y una serie de manifestaciones intestinales. Se presenta el caso de una paciente con reflujo esofágico crónico, hernia hiatal y divertículo duodenal.

Palabras clave: Divertículo duodenal.

### SUMMARY

Although the duodenum is the second most frequent site for the development of diverticula in the digestive tract after colon, only a small group of patients present signs associated with its presence, such as bleeding, perforation, inflammation, and a series of intestinal manifestations.

We report a case of a patient with chronic gastroesophageal reflux, hiatal hernia and duodenal diverticulum.

Key words: duodenal diverticulum.

Los divertículos, *del latín diverticulum* (desviación de un camino) son formaciones saculares o bolsas de una cavidad o tubo principal, se localizan frecuentemente en el tracto digestivo, precisamente el duodeno es el segundo segmento en sufrir esta alteración. Según Case JT<sup>1</sup> los divertículos duodenales (DD) fueron descritos por primera vez por Chomel en 1710. No obstante que el duodeno constituye el segundo sitio más frecuente para el desarrollo de divertículos en el tubo digestivo después del colon, solo un grupo reducido de pacientes acusan sintomatología asociada a su presencia. Alrededor del 10% de los pacientes con divertículos del duodeno presentan sintomatología como: hemorragia, perforación, inflamación y una serie de manifestaciones gastrointestinales que van desde las molestias vagas hasta una pancreatitis e incluso neoplasias<sup>2</sup>.

Cuando un divertículo duodenal se inflama a consecuencia de una retención prolongada del contenido duodenal, la diverticulitis resultante puede producir dolor con irradiación al epigastrio y la espalda. Puede existir una pancreatitis asociada cuando el ampulla de Vater es afectada<sup>3</sup>.

También se ha comunicado perforación del divertículo cuando éste se sitúa en la pared lateral.

Los divertículos duodenales suelen ser verdaderos al presentar en su composición parietal, todas las capas del intestino, éstos casi siempre son congénitos, menos frecuentes que los adquiridos o falsos, simples herniaciones de la mucosa y submucosa a través de la capa muscular, localizados preferentemente, en el borde mesentérico duodenal<sup>4</sup>.

Los divertículos periampulares también se han relacionado clásicamente con alteraciones del árbol biliar donde se incluyen: Coledocolitiasis, quistes, vólvulos, síndrome de la arteria mesentérica superior y cuerpos extraños. Por tales motivos y por muchos más los divertículos duodenales constituyen un verdadero reto diagnóstico y terapéutico tanto para la clínica y la cirugía.

\* Profesor de Cirugía de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores" de la Universidad del Noreste, Tampico, Tamps.  
Académico Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía.

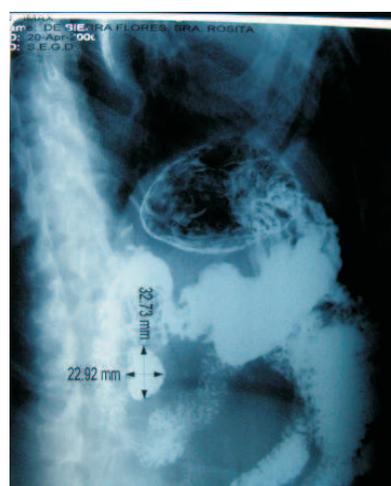
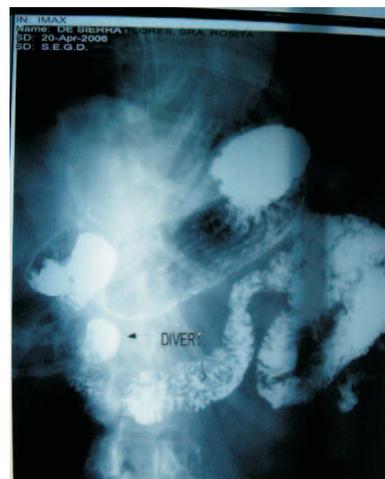
## Diagnóstico

El diagnóstico de los divertículos del duodeno se establece con facilidad mediante el estudio con bario o la endoscopia. La radiografía simple del abdomen pone de manifiesto nivel hidroaéreo en el área duodenal, que se explica por la presencia del divertículo. Si el divertículo está asociado con algún padecimiento pancreático tendrá que estudiarse profundamente y de manera exhaustiva con una colangiopancreatografía retrógrada<sup>5</sup>.

En el tratamiento de los divertículos duodenales cuando hay hemorragia, se puede controlar y resolver endoscópicamente. La cirugía es compleja y difícil, puede ser necesaria una intervención quirúrgica pancreática o de vías biliares. Muchos autores prefieren el tratamiento médico. La cirugía es solo utilizada en caso de emergencia y complicaciones, rara vez se utiliza para los síntomas persistentes. La escisión y el cierre en dos capas son generalmente posibles después de la movilización del duodeno y la disección del divertículo del páncreas. La diverticulectomía y el cierre del defecto son preferibles al simple drenaje en los casos de perforación.

Se presenta un caso clínico.

RD paciente femenina de 74 años de edad, con antecedentes de úlcera péptica duodenal a los 26 años, con hematoquezia. Hace 20 años le fue detectada hernia hiatal confirmada por serie gastroduodenal. Presenta desde esa misma fecha reflujo gastroesofágico principalmente durante las noches para lo cual ingería antiácidos líquidos, al no obtener resultado recurría a la ingestión de solución de bicarbonato de sodio. Fue atendida por estas manifestaciones en el Instituto Nacional de Nutrición de la Ciudad de México D.F. donde le hicieron toda clase de estudios y fue confirmada la hernia hiatal (más no el divertículo). Hace 4 años le fue practicada nueva serie gastroduodenal para control del reflujo, en esta ocasión, le fueron detectados cálculos vesiculares y un divertículo grande en la segunda porción del duodeno, fue intervenida laparoscópicamente para la extracción de la vesícula biliar sin tocar para nada el divertículo. Actualmente continua con su tratamiento antirreflujo de esomeprazol 40 mg y cinitaprida de 1 mg y el divertículo, *Statu quo*.



## Referencias:

- 1.- Case JT. Diverticula of the small intestine other than Meckel's diverticulum. JAMA 1920; 75: 1463-70.
- 2.- John Ospina Nieto. Impacto Verdadero del Divertículo Periampular en la CPRE. Rev. Col. Gastroenterol, Vol. 22 No. 4, Bogotá Oct/Dic, 2007.
- 3.- Uomo G. Manes G. Rafozzino A. Et Al. Periampullary Extraluminal Duodenal Diverticula and Acute Pancreatitis: Estimated Etiological Association. Am J. Gastroenterol. 1996; 91, 1186-1188.
- 4.- Acuña R. León F. Fridman L. Alcántara A. Álvarez J. Prevalencia del Divertículo Duodenal y su Morbimortalidad en la colangiografía endoscópica retrógrada. Rev Mex Cirug Endoscop 2002; 3 (3): 117-22.
- 5.- Leivonen MK, Halthenen JA, Kivilaakso. EO. Duodenal, Diverticulum AT Endoscopic Retrograde Cholangiopancreaticography, Analysis of 123 patients. Hepatogastroenterology 1996; 43: 961-6.

## **"La Prolactina: Una Hormona que también es Citocina"**

\* Dra. Isabel Méndez

\*\* Leticia González

\*\*\* Isela Martínez

### **RESUMEN**

La prolactina (PRL) fue considerada durante mucho tiempo de origen exclusivamente hipofisario, y cuya función más importante era la promoción de la lactancia. Sin embargo, una amplia variedad de acciones biológicas, que no sólo están relacionados con la reproducción en los mamíferos, han sido descritas para esta hormona. En la actualidad, la PRL es considerada también como una citocina, dado que es sintetizada por células del sistema inmunológico, además de ejercer acciones a este nivel. La secreción inadecuada de PRL está asociada con patologías que afectan la fertilidad en los mamíferos y ha sido asociada con estados de autoinmunidad como el lupus eritematoso generalizado.

En esta revisión presentamos algunos aspectos relativos a la PRL tales como su síntesis y su participación en los sistemas reproductivo e inmunológico y su relación con algunas patologías.

Palabras clave: PRL, hormona, citocina, hipófisis, linfocitos, síntesis, expresión génica.

### **SUMMARY**

Prolactin was considered for a long time as a hormone released by the pituitary gland and its most important function was to promote breastfeeding.

However, a wide variety of biological actions, which are not only related to reproduction in mammals, have been described to this hormone. At present, PRL is considered as a cytokine, as it is synthesized by cells of the immune system, also at this level performs other actions.

The PRL inadequate secretion is associated with pathologies that affect fertility in mammals and has been associated with autoimmunity states as systemic lupus erythematosus.

In this review, we present some aspects related with PRL such as its synthesis and its participation in reproductive and immune systems, and their relationship with some pathologies.

Key Words: PRL, hormone, cytokine, pituitary gland, lymphocytes, synthesis, gene expression.

### **INTRODUCCIÓN**

La prolactina (PRL) fue aislada en 1971 de hipófisis humanas (1,2). La purificación de la PRL humana permitió la obtención de anticuerpos específicos facilitando el desarrollo de técnicas inmunoanalíticas como el radioinmunoanálisis (3), para su cuantificación y la identificación de los aspectos más relevantes relacionados con su estructura y significado biológico (4).

La clonación, secuenciación y caracterización del gen de la PRL humana en la década de los años ochenta, la incluyó como miembro de una familia de genes que está conformada también por la hormona de crecimiento (GH) y el lactógeno placentario (LP) (5), así como identificar la presencia de factores tejido-específicos involucrados en la regulación de su transcripción génica y conocer los mecanismos implicados en la diferenciación y desarrollo de la glándula hipofisaria. La PRL es una de las hormonas con mayor versatilidad funcional. A través de su interacción con receptores de membrana, la PRL ejerce una gran variedad de efectos biológicos sobre diferentes procesos relacionados con la reproducción, el crecimiento y desarrollo, la regulación del sistema inmunológico y el balance de líquidos y electrolitos (4,6). La PRL humana es codificada por un solo gen cuyo producto de traducción consiste en diferentes isoformas o variantes moleculares debido a las modificaciones que ocurren a nivel postraduccional (7).

\* Depto. Biología de la Reproducción. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".  
Correo electrónico: isabelem@servidor.unam.mx

El establecimiento de la PRL como una molécula estructural y funcional diferente a la GH propició la descripción de entidades clínicas secundarias a su secreción inadecuada. Además de la glándula hipofisaria, la PRL humana es sintetizada en sitios extrahipofisarios como el miometrio uterino, la decidua placentaria y en las células del sistema inmunológico (8). Los avances en el estudio de identificación y caracterización de receptores específicos de la PRL humana y su relación estructural con la familia de receptores de citocinas, ha permitido establecer con mayor claridad la diversidad de los efectos biológicos de esta hormona (6,9).

#### ESTRUCTURA Y GEN DE LA PRL

La PRL es una hormona proteínica de cadena sencilla constituida por 199 aminoácidos, tres puentes disulfuro intra-catenarios, con un peso molecular de aproximadamente 23 kDa, que se sintetiza principalmente en la hipófisis anterior, (7,10). Su síntesis ocurre en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso y el precursor es vectorizado y secretado al interior del lumen del retículo endoplásmico. La PRL, como la mayoría de las hormonas sintetizadas por la hipófisis, se caracteriza por ser de naturaleza heterogénea, es decir, está presente en isoformas o variantes moleculares (7). En el producto de síntesis, previo a su secreción, se producen modificaciones postraduccionales como son la hidrólisis, la glicosilación, la fosforilación y la formación de puentes disulfuro intra e inter-catenarios, secundarios a la oxidación de residuos de cisteína (7) (Fig. 1). Estas modificaciones dan como resultado a las formas heterogéneas de la hormona cuyas implicaciones fisiológicas están relacionadas con su actividad biológica (7). Asimismo, tanto líneas celulares de linfocitos T, como células mononucleares de sangre periférica (CMNP) humanas sintetizan y secretan la isoforma de PRL de 23 kDa (11) y una variante con peso molecular aparente de 60 kDa (12).

La PRL es producto de síntesis de un solo gen, mismo que por modificaciones a nivel postraduccionales da lugar a la generación de múltiples formas o variantes moleculares (7). Esta propiedad estructural se manifiesta cuando la hormona es sujeta al análisis de sus características fisicoquímicas tales como el peso molecular y el punto isoeléctrico.

El fraccionamiento por cromatografía en columna de la PRL presente en muestras de suero demostró la presencia de formas en el suero de elevado peso molecular como dímeros o agregados, incluyendo la formación de complejos unidos a proteínas del suero (13, 14). En la mayoría de los casos, estas isoformas son las menos abundantes y con menor actividad biológica que la nativa (15). En este sentido, se han descrito situaciones clínicas caracterizadas por cambios en las proporciones circulantes de las variantes de alto peso de la PRL (macroprolactinemia), las que se acompañan del aumento en las concentraciones circulantes de la hormona sin repercusiones en el sistema reproductivo (13). El procesamiento enzimático que ocurre entre la región delimitada por los residuos de cisteína 58 y 174 genera péptidos con menor peso molecular que la hormona de 23 kDa (16). Estos cambios se caracterizan por la pérdida de las actividades lactogénicas, así como por la adquisición de otras totalmente nuevas, tales como sus propiedades inhibitorias sobre el endotelio capilar. Este efecto antiangiogénico es mediado muy probablemente a través de receptores que difieren del clásico receptor de PRL (16). La PRL es susceptible de ser glicosilada en el residuo de asparagina-31 (60) (54). Esta variante de 25 kDa representa alrededor del 25% del contenido total de la PRL presente en la glándula hipofisaria. La adición de carbohidratos se acompaña de la disminución de la actividad biológica, además de modificar los procesos de depuración metabólica y vida media circulante de la hormona (17). Estas observaciones sugieren a la glicosilación como uno de los procesos involucrados en la regulación de la actividad biológica y destino metabólico de la hormona.

El gen de la PRL humana ocupa aproximadamente 10 kb del genoma y consiste de cinco exones y cuatro intrones (18). En tejidos extrahipofisarios, como el endometrio decidual y los linfocitos T, se transcribe un exón adicional que está localizado a 5300 pb del sitio de inicio de la transcripción hacia el extremo 5' dando lugar a un producto de transcripción aproximadamente 150 pb más largo que el producto de la hipófisis (8). Dado que ambos productos de transcripción cuentan con la misma región traducible, sus productos de síntesis son idénticos, es decir, originan a la misma proteína (Fig. 1).

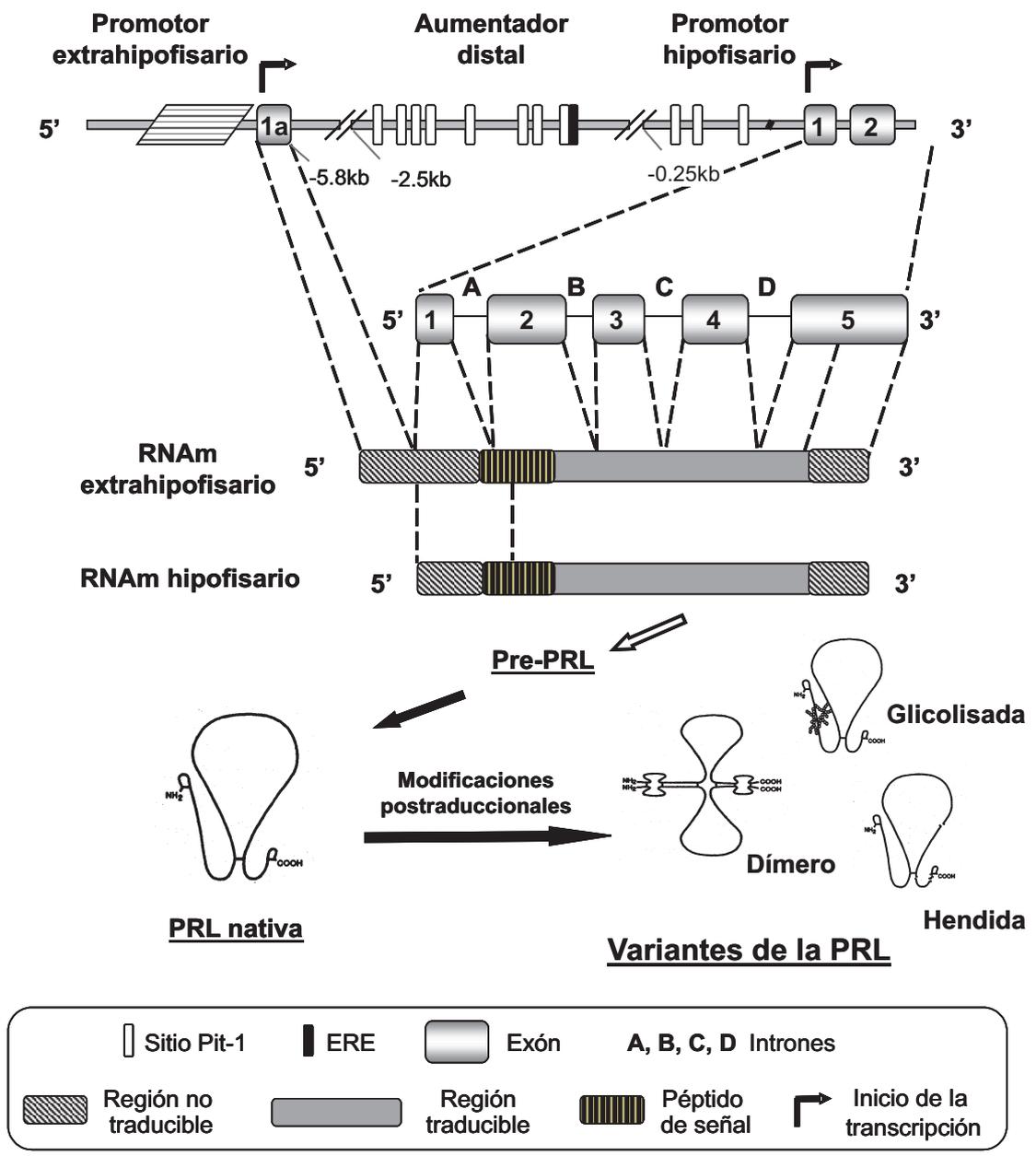


Fig. 1 Representación esquemática de la estructura del gen de la PRL humana mostrando las regiones traducible y no traducible, los sitios de inicio y los productos de la transcripción de los promotores hipofisario y extrahipofisario. También se muestran el producto de la traducción y algunas variantes moleculares de la PRL (ERE, elementos de respuesta a estrógenos) (Basado en la ref. 8).

## REGULACIÓN DE LA PRL

La transcripción del gen de la PRL humana es regulada por dos promotores. El promotor proximal modula la transcripción génica en la hipófisis, mientras que el promotor alterno lo hace en los sitios extrahipofisarios (Fig. 1) (8). El promotor proximal contiene varios sitios de unión para el factor de transcripción Pit-1. Adicionalmente, la transcripción en la hipófisis está influenciada por una región denominada aumentador distal, que contiene más sitios de unión para Pit-1 y un sitio de unión para el receptor estrogénico denominado elemento de respuesta a estrógenos (ERE) (Fig. 1). Ambas regiones interaccionan para la adecuada expresión del gen de la PRL.

En la actualidad existe suficiente información en la literatura del papel que ejercen factores de origen hipotalámico sobre la síntesis y secreción de la PRL de origen hipofisario. La dopamina hipotalámica es considerada como el inhibidor fisiológico más importante de esta hormona (19). Este neurotransmisor es sintetizado por el sistema dopaminérgico tuberoinfundibular. La dopamina es transportada desde la eminencia media hasta los lactotrofos hipofisarios utilizando el sistema portal hipotálamo-hipofisario, sitio donde ejerce sus efectos a través de interactuar con receptores membranales específicos del subtipo D2 (19). La unión de la dopamina a su receptor activa mecanismos de transducción de señal resultando en la disminución del contenido intracelular de AMP cíclico, así como del calcio y del fosfatidil inositol (19). La dopamina inhibe la secreción de la PRL por los lactotrofos a través de la movilización de calcio intracelular (19,20), mientras que la transcripción del gen, a través de disminuir el contenido intracelular de AMP cíclico, cuyo efecto primario se encuentra localizado a nivel de la regulación de la actividad transcripcional de Pit-1 (19).

Otros factores de origen hipotalámico están implicados en la estimulación de la secreción de la PRL hipofisaria, como la neurohormona liberadora de tirotropina (TRH), la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la colicistoquinina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la neurotensina (21). Existen además, otros factores relacionados con la liberación de la PRL como los opioides, la neurotensina, la histamina, la sustancia P y la oxitocina (21). Dentro de los factores periféricos implicados en la regulación de la secreción de la PRL hipofisaria se encuentran principalmente los estrógenos (21).

El efecto de estos esteroides son en parte ejercidos a nivel de la expresión génica de la PRL (22), y en parte en la modulación de otros factores de origen hipotalámico como son la inhibición de la secreción de dopamina y del número de receptores dopaminérgicos en el lactotrofo hipofisario.

En los tejidos extrahipofisarios, el promotor distal o alterno regula la transcripción génica de la PRL, pero se conoce aún poco acerca de los mecanismos implicados en dicha regulación (23). Este promotor es activado por análogos del AMPc, debido a la presencia de una secuencia de elementos de respuesta a AMPc (CRE) (24-26). Aunque el promotor alterno contiene dos secuencias consenso de unión para Pit-1, este factor no modifica la transcripción del gen de la PRL ni en la decidua ni en las células linfoides (8,27), lo que sugiere que el mecanismo de control de la expresión génica de la PRL extrahipofisaria es específica del tejido.

En la placenta, específicamente en el endometrio decidual, la PRL es regulada por factores autocrinos y paracrinos de la unidad feto-placentaria, como son la progesterona, la insulina y la interleucina-1 (IL-1), mientras que los reguladores clásicos de la PRL hipofisaria como la dopamina y el TRH no modifican la transcripción del gen (8). En los linfocitos, reguladores conocidos de la síntesis de la PRL hipofisaria como los estrógenos, el péptido intestinal vasoactivo, la hormona liberadora de tiotropinas y un agonista de receptores D2 de la dopamina (bromocriptina) no modifican la expresión del gen de la PRL (28). Por el contrario, la dexametasona y la ciclosporina inhiben la expresión de la PRL linfocitaria, mientras que el ácido retinoico y activadores de linfocitos T, como la fitohemaglutinina y los ésteres del forbol como el PMA la estimulan (24,26,28). La regulación de la transcripción depende tanto de los receptores expresados como del ambiente intracelular, lo que está directamente relacionado con los factores de transcripción presentes en la célula, que dirigen específicamente la expresión del gen de la PRL (29).

## CONCENTRACIONES DE PRL EN EL HUMANO

La glándula hipofisaria es el origen principal de la PRL circulante. El método más utilizado para su determinación en el suero o líquidos biológicos es el radioinmunoanálisis (3). Existe también la posibilidad de determinar el contenido de la PRL a través de su capacidad de inducir la proliferación de las células Nb2 de linfoma de la rata (30).

Las concentraciones circulantes de PRL en el humano son de 5-20 ng/mL, siendo mayores en mujeres que en hombres, lo que es probablemente secundario al efecto de los estrógenos sobre su síntesis (22,31). Su secreción es de manera pulsátil (32), lo que probablemente depende de estímulos provenientes del sistema nervioso central y de interrupciones de tipo intermitente de la actividad dopaminérgica a nivel hipotalámico. Durante el ciclo menstrual, las concentraciones circulantes de la PRL tienden a ser mayores durante la fase lútea en comparación con las observadas durante la fase folicular y periovulatoria (32). El embarazo representa la condición fisiológica caracterizada por el aumento progresivo de las concentraciones circulantes de la PRL las que disminuyen de manera significativa durante el posparto, quedando aún elevadas mientras dura la lactancia (21). Durante la vida intrauterina, la hipófisis fetal contiene desde la semana 18 de la gestación la presencia de células productoras de PRL, observándose incrementos graduales en sus concentraciones circulantes a partir de la semana 21 (21). En el recién nacido, las concentraciones en suero de la PRL alcanzan valores 10 veces los observados en el adulto, las que declinan a concentraciones normales durante los primeros tres meses de vida (21). A nivel del sistema inmunológico, las concentraciones de PRL secretada por los linfocitos son detectables en el rango de pg/mL (12,33). En el embarazo, la decidua basal de la placenta es el origen de la PRL en el líquido amniótico (21). En esta condición fisiológica, las concentraciones de la PRL en el líquido amniótico son considerablemente mayores que las observadas en la sangre materna y fetal, cuya síntesis alcanza un máximo alrededor del segundo trimestre de la gestación. El papel fisiológico de la PRL decidual se encuentra probablemente relacionado con los procesos de osmorregulación y difusión de agua a través de las membranas materno fetales.

### **EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LA PRL**

Dentro de las diversas acciones descritas para la PRL, aquéllas localizadas a nivel de la glándula mamaria y el sistema reproductivo son de las mejor conocidas. Esta característica multifuncional de la PRL ha despertado el interés de varios investigadores de correlacionar las características estructurales de la hormona con la de sus efectos biológicos.

En el humano, los efectos biológicos de la PRL se ubican preferentemente en la esfera reproductiva (21). Los efectos de la PRL en la glándula mamaria, específicamente los relacionados con la estimulación de la producción de leche en el posparto, son los más conocidos y de mayor relevancia fisiológica en el humano. A este nivel, la prolactina interviene en diversos procesos del metabolismo glandular. La estimulación de la transcripción de proteínas que conforman a la leche, así como de la actividad de transportadores de la glucosa (GLUT1), enzimas lipogénicas y mecanismos de captación de lípidos por el tejido mamario dependen de la acción de esta hormona (34,35). Además, la PRL induce la síntesis de péptidos relacionados con la hormona paratiroidea involucrados en los mecanismos de transporte de calcio, e interviene en la captura de células del sistema inmunológico para la producción de anticuerpos de isotipo IgA presentes en la leche (36). El tejido mamario posee la capacidad de sintetizar a la PRL permitiendo de esta manera establecer efectos autocrinos de la hormona a este nivel (37). Se desconoce el significado biológico de la presencia de la prolactina en la leche materna; sin embargo, la identificación de receptores para la prolactina en las células del epitelio intestinal del producto en modelos animales (38), sugiere su participación en la regulación de la fisiología del tracto gastrointestinal del neonato, incluyendo efectos sobre la motilidad y transporte de agua y electrolitos.

En el hombre, la PRL ejerce sus acciones principalmente a nivel del testículo. La PRL actúa sobre las células de Leydig de manera análoga a la hormona luteinizante favoreciendo la síntesis y secreción de la testosterona (21). El contenido de la PRL en el líquido seminal es mayor que el observado en el suero, sugiriendo la producción local o la presencia de mecanismos de transporte activo a partir de la circulación. Por otra parte, la PRL favorece los efectos de la testosterona sobre los órganos sexuales accesorios y en algunos casos como la glándula prostática, la prolactina es necesaria para el adecuado crecimiento y desarrollo glandular (39).

La PRL modifica la función del sistema inmunológico. Roedores hipofisectomizados presentan alteraciones en la respuesta inmunológica (4,8). Por otra parte, la supresión de la secreción de la PRL con agentes agonistas dopaminérgicos resulta en cambios sobre el sistema inmunológico similares a los observados con la remoción de la glándula hipofisaria y revertidos con la suplementación con PRL exógena.

La PRL afecta la proliferación de linfocitos y la expresión de mediadores del sistema inmunológico como el receptor de la IL-2 (4,8). Además, la PRL es indispensable como mediador de los efectos derivados de la IL-2 sobre la proliferación de células T (8). La presencia de receptores en las células del sistema inmunológico, incluyendo linfocitos T y B, así como en monocitos (8), además de la facultad de estos linfocitos de sintetizar a la PRL, sugiere mecanismos de regulación autocrina/paracrina de esta hormona sobre el sistema inmunológico.

### **ESTADOS PATOLÓGICOS RELACIONADOS CON LA PRL**

La elevación en las concentraciones circulantes de la PRL o hiperprolactinemia se acompaña de signos y síntomas clínicos relacionados con la esfera reproductiva y caracterizados por alteraciones en la función del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. El síndrome hiperprolactinéxico secundario al desarrollo de un tumor hipofisario representa una de las causas de origen neuroendocrino más frecuentes de infertilidad en la mujer (21). En términos generales, la hiperprolactinemia resulta en la inhibición de la actividad del pulso generador de las neuronas hipotalámicas productoras de la GnRH (40) afectando los patrones de secreción basal y pulsátil de las gonadotropinas hipofisarias y por lo tanto la síntesis y secreción de hormonas esteroides por el ovario. En esta condición, la administración de fármacos con actividad agonista dopaminérgica resulta en la inhibición de la secreción de la PRL y en la mayoría de los casos conduce a la restauración de la síntesis y secreción de GnRH y al restablecimiento de la función hormonal y reproductiva del ovario. La PRL, por otra parte, tiene efectos directos sobre el ovario. En cultivos de células de la granulosa, la presencia de la PRL inhibe de manera dosis dependiente la síntesis de la progesterona y la actividad de aromataza inducida por la hormona folículo estimulante (41).

Los efectos derivados de la delección en el gen del receptor de la PRL han sido descritos en modelos animales (6). En este modelo, los animales homocigotos a la delección completaron su desarrollo intrauterino y sobrevivieron hasta la vida del adulto. Sin embargo las hembras heterocigotas se caracterizaron por alteraciones en el desarrollo de la glándula mamaria con ausencia completa de la lactancia después del primer embarazo.

Las hembras homocigotas fueron estériles debido a fallas en los procesos de implantación embrionaria y en términos generales se caracterizaron por múltiples alteraciones en la función reproductiva, incluyendo deficiencias en el desarrollo folicular, la presencia de ciclos irregulares y alteraciones en la frecuencia de apareamiento, conducta materna y problemas en los mecanismos de receptividad uterina. En el macho los efectos fueron de menor magnitud sugiriendo el reemplazo de la acción de la PRL por otros factores con efectos similares. Estos resultados permiten establecer la importante participación de la PRL y sus receptores como elementos claves en la regulación a diferentes niveles del proceso reproductivo.

En el hombre, el aumento en las concentraciones circulantes de PRL o hiperprolactinemia resulta en la inhibición de la secreción de las gonadotropinas hipofisarias y la aparición consecuente de signos propios de hipogonadismo tales como la impotencia, disminución de la libido y oligoastenospermia (21).

La relevancia clínica de la PRL sobre el sistema inmunológico no se conoce bien en la actualidad: sin embargo, existen algunas evidencias que apoyan el probable papel que esta hormona tiene sobre el curso de ciertas enfermedades autoinmunes. En el caso del lupus eritematoso generalizado (LEG), algunos autores han reportado (42) el aumento en las concentraciones circulantes de la PRL en sujetos con mayor actividad de la enfermedad en comparación con sujetos sin hiperprolactinemia. Por otra parte, células mononucleares totales de sujetos con LEG secretan en cultivo mayores cantidades de la PRL que las células de sujetos no afectados (12). Estas observaciones, además de las informadas en el modelo de ratón NZB/W F1, que desarrollan espontáneamente lupus, sugieren la participación de la PRL, muy probablemente la de origen linfocitario, en la etiología y el curso de ciertas patologías relacionadas con el sistema inmunológico. Estudios relacionados con las funciones, mecanismos de acción y regulación de la PRL en el sistema inmunológico, contribuirán a conocer mejor la fisiopatología y avanzar en el campo de la terapéutica de estas las enfermedades autoinmunes.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Hwang P, Guyda H, Friesen H. Purification of human prolactin. *J Biol Chem* 1972; 247: 1955-1958.
- 2.- Lewis UJ, Singh RN, Seavey BK. Human prolactin: isolation and some properties. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 44: 1169-1176.
- 3.- Sinha YN, Selby FW, Lewis UJ, VanderLaan WP. A homologous radioimmunoassay for human prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 509-516.
- 4.- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-1631.
- 5.- Cooke NE, Coit D, Weiner RI, Baxter JD, Martial JA. Structure of cloned DNA complementary to rat prolactin messenger RNA. *J Biol Chem* 1980; 255: 6502-6510.
- 6.- Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998; 19: 225-268.
- 7.- Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev* 1995; 16: 354-369.
- 8.- Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev* 1996; 17: 639-669.
- 9.- Goffin V, Bernichtein S, Touraine P, Kelly PA. Development and Potential Clinical Uses of Human Prolactin Receptor Antagonists. 1210/er.2004-0016. *Endocr Rev* 2005; 26: 400-422.
- 10.- Larrea F, Mendez I, Carno C, Diaz L. [Current concepts on prolactin physiology: molecular variants and mechanisms of action]. *Rev Invest Clin* 1993; 45: 375-386.
- 11.- Pellegrini I, Lebrun JJ, Ali S, Kelly PA. Expression of prolactin and its receptor in human lymphoid cells. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 1023-1031.
- 12.- Larrea F, Martinez-Castillo A, Cabrera V, Alcocer-Varela J, Queipo G, Carino C, Alarcon-Segovia D. A bioactive 60-kilodalton prolactin species is preferentially secreted in cultures of mitogen-stimulated and nonstimulated peripheral blood mononuclear cells from subjects with systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3664-3669.
- 13.- Larrea F, Villanueva C, Carmen Cravioto M, Escorza A, del Real O. Further evidence that big, big prolactin is preferentially secreted in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. *Fertil Steril* 1985; 44: 25-30.
- 14.- Larrea F, Escorza A, Valero A, Hernandez L, Cravioto MC, Diaz-Sanchez V. Heterogeneity of serum prolactin throughout the menstrual cycle and pregnancy in hyperprolactinemic women with normal ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 982-987.
- 15.- Farkouh NH, Packer MG, Frantz AG. Large molecular size prolactin with reduced receptor activity in human serum: high proportion in basal state and reduction after thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 1026-1032.
- 16.- Clapp C, Aranda J, Gonzalez C, Jeziorski MC, Martinez de la Escalera G. Vasoinhibins: endogenous regulators of angiogenesis and vascular function. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 301-307.
- 17.- Hoffmann T, Penel C, Ronin C. Glycosylation of human prolactin regulates hormone bioactivity and metabolic clearance. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 807-816.
- 18.- Truong AT, Duez C, Belayew A, Renard A, Pictet R, Bell GI, Martial JA. Isolation and characterization of the human prolactin gene. *Embo J* 1984; 3: 429-437.
- 19.- Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 2001; 22: 724-763.
- 20.- Lew AM, Elsholtz HP. A dopamine-responsive domain in the N-terminal sequence of Pit-1. Transcriptional inhibition in endocrine cell types. *J Biol Chem* 1995; 270: 7156-7160.
- 21.- Yen S, Jaffe RB. Prolactina en la reproducción humana. En: *Endocrinología de la Reproducción. Fisiología, fisiopatología y manejo clínico*. Ss Yen, Jaffe Rb, Barbieri RI (eds.). Editorial Médica Panamericana, S. A. 2001: 273-301.
- 22.- Maurer RA. Estradiol regulates the transcription of the prolactin gene. *J Biol Chem* 1982; 257: 2133-2136.
- 23.- Mendez I, Carino C, Diaz L. [Prolactin in the immunological system: synthesis and biological effects]. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 447-456.
- 24.- Telgmann R, Gellersen B. Marker genes of decidualization: activation of the decidual prolactin gene. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 472-479.

- 25.- Berwaer M, Martial JA, Davis JR. Characterization of an up-stream promoter directing extrapituitary expression of the human prolactin gene. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 635-642.
- 26.- Reem GH, Ray DW, Davis JR. The human prolactin gene upstream promoter is regulated in lymphoid cells by activators of T-cells and by cAMP. *J Mol Endocrinol* 1999; 22: 285-292.
- 27.- Gellersen B, Kempf R, Telgmann R, DiMattia GE. Nonpituitary human prolactin gene transcription is independent of Pit-1 and differentially controlled in lymphocytes and in endometrial stroma. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 356-373.
- 28.- Gellersen B, DiMattia GE, Friesen HG, Bohnet HG. Regulation of prolactin secretion in the human B-lymphoblastoid cell line IM-9-P3 by dexamethasone but not other regulators of pituitary prolactin secretion. *Endocrinology* 1989; 125: 2853-2861.
- 29.- Van De Weerd C, Peers B, Belayew A, Martial JA, Muller M. Far upstream sequences regulate the human prolactin promoter transcription. *Neuroendocrinology* 2000; 71: 124-137.
- 30.- Tanaka T, Shiu RP, Gout PW, Beer CT, Noble RL, Friesen HG. A new sensitive and specific bioassay for lactogenic hormones: measurement of prolactin and growth hormone in human serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1058-1063.
- 31.- Poindexter AN, Buttram VC, Besch PK, Lash B. Circulating prolactin levels. I. Normal females. *Int J Fertil* 1977; 22: 1-5.
- 32.- Yen S, Jaffe RB. Prolactin in human reproduction. En: *Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. Ss Yen, Jaffe Rb, Barbieri RI (eds.). WB Saunders Company. 1999: 257-283.
- 33.- Mendez I, Alcocer-Varela J, Parra A, Lava-Zavala A, de la Cruz DA, Alarcon-Segovia D, Larrea F. Neuroendocrine dopaminergic regulation of prolactin release in systemic lupus erythematosus: a possible role of lymphocyte-derived prolactin. *Lupus* 2004; 13: 45-53.
- 34.- Rosen JM, Matusik RJ, Richards DA, Gupta P, Rodgers JR. Multihormonal regulation of casein gene expression at the transcriptional and posttranscriptional levels in the mammary gland. *Recent Prog Horm Res* 1980; 36: 157-193.
- 35.- Barber MC, Clegg RA, Finley E, Vernon RG, Flint DJ. The role of growth hormone, prolactin and insulin-like growth factors in the regulation of rat mammary gland and adipose tissue metabolism during lactation. *J Endocrinol* 1992; 135: 195-202.
- 36.- Weisz-Carrington P, Roux ME, McWilliams M, Phillips-Quagliata JM, Lamm ME. Hormonal induction of the secretory immune system in the mammary gland. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978; 75: 2928-2932.
- 37.- Ginsburg E, Vonderhaar BK. Prolactin synthesis and secretion by human breast cancer cells. *Cancer Res* 1995; 55: 2591-2595.
- 38.- Dusanter-Fourt I, Belair L, Gespach C, Djiane J. Expression of prolactin (PRL) receptor gene and PRL-binding sites in rabbit intestinal epithelial cells. *Endocrinology* 1992; 130: 2877-2882.
- 39.- Perez-Villamil B, Bordiu E, Puente-Cueva M. Involvement of physiological prolactin levels in growth and prolactin receptor content of prostate glands and testes in developing male rats. *J Endocrinol* 1992; 132: 449-459.
- 40.- Larrea F, Sandoval JL, Salinas E, Franco-Rodriguez VA, Mendez I, Ulloa-Aguirre A. Evidence for an altered luteinizing hormone sensitivity to naloxone in pathological hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 591-600.
- 41.- Dorrington J, Gore-Langton RE. Prolactin inhibits oestrogen synthesis in the ovary. *Nature* 1981; 290: 600-602.
- 42.- Jara LJ, Gomez-Sanchez C, Silveira LH, Martinez-Osuna P, Vasey FB, Espinoza LR. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. *Am J Med Sci* 1992; 303: 222-226.

## **"El Páncreas"** **Origen y Desarrollo** **Parte I**

\* *Angélica Morales Miranda*

\*\* *Guillermo Robles-Díaz*

\*\*\* *Vicente Díaz-Sánchez*

### **HISTORIA DEL PÁNCREAS**

La primera descripción del páncreas data del año 300 A.C. por **Herophilus de Caledonia**, y así es nombrado durante los siguientes cuatro siglos como lo refiere **Rufus de Ephesus** 100 años D.C.

*El nombre páncreas se derivada del griego  
**pan-(todo) y kreas-(carne)**  
**Páncreas: todo carne o carne fresca***

El páncreas fue descrito en sólo 14 palabras griegas las cuales se enuncian en las líneas 175 y 176 del primer diccionario griego: ΠΕΡΙ ΟΝΟΜΑΣΙ ΑΣΤΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ ΥΜΟΡΙ ΩΝ.

En la línea 175 se refiere a un tejido acostado a lo largo de la primera porción del intestino, y en la línea 176 como un tejido fresco y adiposo.

En los tratados de Aristóteles sobre historia animal la palabra **páncreas** ya es considerada un término popular en los estudios y tratados de zoología [1-3].

### **ONTOGENIA DEL PÁNCREAS**

La ontogénesis del páncreas ha sido sujeta de controversia durante el siglo pasado, el tema de discusión ha sido la organogenia y la histogénesis de los islotes de Langerhans. Su origen embrionario es a partir de la capa endodérmica, se conoce que las células endocrinas de los islotes se desarrollan a partir de las células epiteliales de los conductos pancreáticos [4]. Sin embargo el desarrollo de estudios citoquímicos y ultraestructurales así como los mensajeros químicos producidos en estas células evidenció que pudieran formar parte del concepto de células endocrinas APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), este concepto se basa en la capacidad de las células para captar aminoácidos y descarboxilarlos [5].

\* *Depto. Biología de la Reproducción. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".  
Correo electrónico: isabelcm@servidor.unam.mx*

Datos en la literatura demuestran que las células APUD se derivan de la cresta neural, y se encuentran localizadas en la mucosa del tracto esófago gastrointestinal (GEP) así como en los islotes pancreáticos por lo que se determinó que pertenecen al sistema enteroendócrino (GEP). Más tarde las células del sistema enteroendócrino (GEP), fueron agrupadas en un sistema de células endocrinas diversas, que incluyen: células del aparato respiratorio, células del hipotálamo (productoras de oxitocina), células principales de las glándulas paratiroides, células C de la glándula tiroidea, células cromafines de la médula suprarrenal, por lo que en la actualidad reciben el nombre de **sistema neuroendocrino difuso** [6]. Esta denominación se debe a que varias de las sustancias hormonales también se encuentran en las células nerviosas, donde intervienen como co-transmisores en sinapsis y muchas de ellas con función paracrina [7-8]. En el páncreas fetal humano las primeras células que se observan son las células alfa y delta las cuales contienen glucagón y somatostatina sugiriendo que estas células tienen un papel de suma importancia para la diferenciación de las células beta, sin embargo esta relación cronológica y funcional de las células no aplica en todas las especies animales. La estructura insular de las células pancreáticas endocrinas depende de una matriz tridimensional de colágena [9], y de varios factores como glucocorticoides, hormona de crecimiento, prolactina, lactógeno placentario y neurotrofinas los cuales influyen en el desarrollo pancreático.

### **ORIGEN EMBRIONARIO**

En el humano el páncreas se desarrolla a partir de las **yemas pancreáticas dorsal y ventral** de células endodérmicas que surgen de la porción caudal del intestino anterior.

La **yema pancreática dorsal** forma la mayor parte del páncreas, aparece en primer lugar y se desarrolla en sentido craneal a una ligera distancia de la yema ventral.

La **yema pancreática ventral** se forma posteriormente, cerca de la entrada del conducto colédoco en el duodeno y crece entre las capas del mesenterio ventral. A medida que el duodeno rota hacia la derecha y adquiere forma de C, la yema pancreática ventral es arrastrada en sentido dorsal junto con el colédoco.

Aproximadamente en la 7a y 8a semana de gestación ambos esbozos pancreáticos se fusionan formando un solo órgano. El desarrollo de la glándula pancreática se completa durante el periodo postnatal. Cada etapa de desarrollo es regulada por varios mecanismo endógenos, los procesos moleculares que regulan el crecimiento del páncreas permanecen aun desconocidos.

El conducto pancreático principal se abre con el conducto biliar, por medio de la ampula de Váter y desemboca en el duodeno. La parte proximal del conducto dorsal puede persistir como un conducto accesorio denominado conducto de Santorini y desemboca en el duodeno a nivel más craneal.

Entre la 10a y 11a semana de gestación se desarrollan las células endocrinas de los islotes de Langerhans, a expensas de pequeños grupos de células oscuras que aparecen entre las células epiteliales de los conductos. Este proceso de brotación continúa durante la etapa fetal, de manera que pueden hallarse islotes en diversas etapas de diferenciación [10-11].

Estudios moleculares y bioquímicos durante el desarrollo gestacional en el páncreas humano han demostrado que la síntesis y almacenamiento de enzimas pancreáticas, y de insulina ocurren al menos en 3 etapas:

**1era.** Estado de prediferenciación (día 11 de gestación /20-25 somitas) cuando el páncreas aparece como un divertículo del tubo digestivo embrionario, no existe actividad enzimática detectable.

**2da.** La protodiferenciación (día 12-14 de gestación /35 somitas) la actividad enzimática esta presente y sus niveles son relativamente bajos en los rudimentos pancreáticos.

**3era.** El estado de diferenciación embriológica (del día 15 de gestación hasta el término de esta) la actividad específica de proteínas exocrinas pancreáticas se incrementa en diferentes tiempos.

Existen ramificaciones secundarias a expensas de brotes endodérmicos, sus extremos forman pequeños brotes epiteliales que se unen para formar los conductos colectores, de los extremos de estos conductos se forman los acinos pancreáticos. Fibras aferentes viscerales transportan sensaciones dolorosas relacionadas con la distensión y opresión del tejido. Estudios inmunohistoquímicos han demostrado la presencia de terminaciones nerviosas (simpática y parasimpática) en la membrana basal de las células endocrinas, de igual forma los capilares reciben terminaciones nerviosas los cuales controlan el rango de perfusión sanguínea [12].

### ASPECTO MACROSCÓPICO

El páncreas es una glándula rosada localizada en la zona retroperitoneal, sobre la pared posterior del abdomen a nivel de las vértebras lumbares segunda y tercera.

El páncreas se divide anatómicamente en 4 porciones: **cabeza, cuello, cuerpo y cola.**

**La cabeza** se encuentra rodeada por la arcada duodenal, en su parte anterior se localiza la vena cava inferior, y en la parte posterior se localiza la vena mesentérica superior. La cabeza se une con el cuerpo a través del **cuello**. El cuerpo ocupa la mayor parte de la glándula y se localiza anterior a la arteria aorta abdominal. **La cola** del páncreas se extiende a lo largo de la pared posterior del abdomen, localizándose anterior a la glándula suprarrenal y el riñón izquierdo, llegando hasta el hilio del bazo. La parte posterior del páncreas se halla desprovista de peritoneo, a excepción de la cola, de esta manera, la cabeza y el cuerpo son retroperitoneales y la cola intraperitoneal, recubierta por el ligamento esplenorrenal. La relación del páncreas con las estructuras vasculares casi siempre es constante: la vena esplénica desde el hilio esplénico a través de la porción postero superior de la cola y del cuerpo, discretamente postero inferior a la arteria esplénica, la cual se observa anterior a la cola del páncreas.

La arteria gastroduodenal corre inferior a través de la superficie anterior del páncreas entre la unión del cuello con el cuerpo.

El páncreas adulto mide de 20-25 cm. de longitud por 4 cm. de grosor, su peso varía entre 65-100 gramos. El volumen de la glándula está ocupada por las células acinares 84%, los conductos 4%, las células endocrinas 3% (islotos de Langerhans), los vasos sanguíneos 5%, y el estroma 4% [13].

### IRRIGACIÓN E INERVACIÓN

El aporte de sangre arterial que recibe el páncreas deriva de las arterias pancreatoduodenales superior e inferior y ramas pancreáticas de la arteria esplénica. Ramificaciones de estas arterias conforman a las arterias interlobulares e intralobulares, estas arterias contribuyen con una o más arteriolas (vasos aferentes), en cada islote, formando cientos de capilares los cuales se caracterizan por la presencia de zonas endoteliales muy aplanadas, de 0.1  $\mu\text{m}$  o menos de espesor, en las que hay fenestraciones de un diámetro promedio de 50 nm, que facilitan el intercambio de materiales entre las células endocrinas y la sangre.

Las venas siguen a las arterias y se vacían en la vena porta o la vena esplénica. Los ganglios linfáticos relacionados con el páncreas son los pancreatoduodenales, pilóricos y mesentéricos superiores.

Los nervios del páncreas aparecen en gran número, partiendo del plexo celíaco y del plexo mesentérico superior, las fibras son parasimpáticas desde el nervio vago, simpáticas de los nervios esplácnicos y fibras aferentes viscerales, que principalmente transportan sensaciones dolorosas relacionadas con la distensión. Las ramificaciones nerviosas acompañan a las arterias dentro de la glándula e inervan el tejido exocrino y los islotos [14].

### PÁNCREAS EXÓCRINO ACINOS PANCREÁTICOS

Tanto las glándulas salivales como la parte exócrina del páncreas se derivan de evaginaciones del endodermo, a partir del intestino embrionario durante la semana 14 de gestación. El conocimiento de la morfología del acino se ha hecho por microscopía, demostrando acúmulos celulares de forma redonda u ovoide constituidos por una única capa de células epiteliales.

Cada acino pancreático está formado de grupos de 15 a 100 células epiteliales (acinares) que descansan sobre una lámina basal y una red de tejido conectivo. En preparaciones histológicas teñidas con hematoxilina eosina (HE), las células acinares tienen características de células epiteliales polarizadas de forma piramidal. En su porción apical se localizan una gran cantidad de gránulos de zimógeno empaquetados que representan el estado interno de secreción enzimática, mientras que en la porción basal se localiza el núcleo y los organelos celulares.

Las células acinares sintetizan cerca de 20 diferentes tipos de proteínas digestivas que son secretados hacia la luz de los conductos pancreáticos, tienen además la capacidad de secretar un líquido isotónico encargado del transporte de las proteínas de exportación.

En los acinos se encuentra un segundo tipo celular perteneciente a las *células ductales*. Estas células tienen características epiteliales, su membrana contiene grados variables de invaginaciones, y es importante comentar que estas células ductales manifiestan un grado considerable de heterogeneidad morfológica según su localización a lo largo de los conductos [15].

### PÁNCREAS ENDÓCRINO ISLOTES PANCREÁTICOS

Los islotos fueron descubiertos en 1869 por Paúl Langerhans, y 20 años después se conoce la relación funcional del metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes. En 1922 Banting y Best aislaron el primer extracto de la insulina y su síntesis se realizó algunos años después [16].

El páncreas endocrino está constituido por acúmulos de células ovoides denominados **islotos pancreáticos** que se encuentran dispersos en el tejido exocrino. Aunque la distribución de los islotos es al azar, los lóbulos de la cola (en la porción esplénica) contienen un número mayor de éstos. En el páncreas humano como en la mayoría de los mamíferos, los islotos representan entre 2-3% del volumen total del tejido, equivalentes a 1 gramo. Existen evidencias que indican que el tejido pancreático contiene de 500 000 a 1 millón de islotos y cada uno con un diámetro que oscila entre 100-200  $\mu\text{m}$  y están compuestos de varios cientos de células productoras de hormonas.

La mayoría de los tipos celulares de los islotes fueron descritos originalmente sobre la base de los componentes de tinción. Cuatro tipos diferentes de células endocrinas conforman el islote pancreático, en base a su nomenclatura actual, se designan por letras mayúsculas células **A=alfa**, las células **B=beta**, las células **D=delta** y las células **F=gama**. (la denominación anterior utilizaba letras griegas).

Estudios recientes basados en el contenido hormonal han demostrado la presencia de otros tipos celulares como las células **enterocromafines**. Estas células secretan concentraciones bajas de serotonina, su funcionalidad es poco conocida en páncreas y se cree que estas células pudieran constituir el origen de tumores carcinoides [17].

**Células A:** representan aproximadamente el 20% de las células acinares en páncreas humano, se localizan en la periferia del islote y a lo largo de los capilares, su función es la síntesis de glucagon [18].

**Células B:** constituyen el 70% del total del tejido endocrino y se localizan principalmente en la periferia y centro del islote. Histológicamente son identificadas por su afinidad con tinciones selectivas como la pseudoisocianina (la cual se une de manera específica a la insulina localizada en las vesículas secretoras). Estas células son las encargadas de la producción de insulina, amilina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) [19-20], y factor de crecimiento neural (NGF), hasta ahora descritos [21]. Ultraestructuralmente las células beta contienen numerosas vesículas secretoras de aproximadamente 300 nm de diámetro, tienen características electrodensas y cristales poligonales o romboides que representan a las moléculas de insulina insoluble.

**Células D:** se distribuyen de manera similar a las células alfa, conforman del 5-10% de la población celular en los islotes, en los roedores se localizan en la periferia del islote, tienen la capacidad de sintetizar y secretar una isoforma de somatostatina [22].

**Células F:** representan alrededor del 2-5% del islote, tienen como función la síntesis del polipéptido pancreático [23].

#### BIBLIOGRAFIA:

1. R. Tsuchiya, N. Fujisawa. On the etymology of pancreas, *Int. J. Pancreatol.* 1997;21: 269-272.
2. Aristotle. Medical terms used by Aristotle in medical etymology, in *Stedman's Medical Dictionary Illustrated 23rd ed.*, 3rd Asian ad. Williams & Wilkins, Baltimore, Maruzen, Tokyo, 1996.
3. H. von Staden. Herophilus, the art of medicine in early Alexandria, Cambridge University Press, Cambridge. 1989.
4. HH. Von Dorsche, S. Falkmer. Ontogeny of human Langerhans islets. A review of some light and electron microscopical, immunohistochemical, and functional data on fetal development of the endocrine pancreas, *J. Evol. Bioch Phys.* 2000;36:701-718.
5. QS. Pan, ZP. Fang, FJ. Huang. Identification, localization, and morphology of APUD cells in gastroenteropancreatic system of stomach-containing teleosts, *World J. Gastroenterol.* 2000;6: 842-847.
6. LM. Montuenga, L. Guembe, MA. Burrell, ME. Bodegas, A. Calvo, JJ. Sola, P. Sesma, AC. Villaro. The diffuse endocrine system from embryogenesis to carcinogenesis. *Prog. Histochem. Cytochem.* 2003;38:155-158.
7. LC. Murtaugh, DA. Melton. Genes, signals, and lineages in pancreas development. *A. Rev. Cell. Develop. Biol.* 2003;19:71-89.
8. DE. Bockman, GS. Sohal. A new source of cells contributing to the developing gastrointestinal tract demonstrated in chick embryos. *Gastroenterology* 1999;114:878-882.
9. B. Amory, J.L. Mourmeaux, J.L. C. Remacle. In vitro cytodifferentiation of perinatal rat islet cells within a tridimensional matrix of collagen. *In vitro Cell. Dev. Biol.* 1988;24:91-99.
10. WJ. Hamilton, HW. Mossman. *Embriología humana*. Edt. Intermedica 1999.
11. LK. Moore, TVN. Persaud. *Embriología clínica: desarrollo del páncreas*. Edt. Elsevier 2004.
12. M. Polak, L. Bouchareb-Banaei, R. Scharfmann, P. Czernichow. Early pattern of differentiation in the human pancreas. *Diabetes* 2000;49: 225-232.
13. LK. Moore, AF. Dalley. *Anatomía*. Lipincott Williams-Wilkins Edit. Medica Panamericana 4ª ed. 2002.
14. F. Geneser. *Histología: Glándulas digestivas anexas: páncreas*. Edit. Medica Panamericana 2000.
15. AC. Guyton, JE. Hall. *Tratado de fisiología medica*. Edt. McGraw-Hill Interamericana 10ª ed. 2001.
16. EM. Baillyes, PC. Guest, JC. Hutton. "Insulin synthesis" Ashcroft, FM y Ashcroft, SJH. Eds. Oxford University Press. New York, USA 1992.
17. CA. Maurer, HU. Baer, TH. Dyong, E. MuellerGaramvoelgyi, H. Friess, C. Ruchti, JC. Reubi, MW. Buchler. Carcinoid of the pancreas: clinical characteristics and morphological features. *Eur. J. Cancer.* 1996;32:1109-1116.
18. FS. Greenspan, GJ. Strewler *Endocrinología básica y clínica*. Edt. Manual moderno. 4ª ed. 2000.
19. W. Yang, A.A. Reyes, N.C. Lan. Identification of the GABA receptor subtype mRNA in human pancreatic tissue. *FEBS Lett.* 1994;341:257-262.
20. MD. Majewska. Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABA receptor: mechanism of action and physiological significance. *Prog. Neurobiol.* 1992;38:379-395.
21. MB. Schneider, J. Standop, A. Ulrich, U. Wittel, H. Friess, A. Andren-Sandberg, PM. Pour. Expression of nerve growth factors in pancreatic neural tissue and pancreatic cancer. *J. Histochem. Cytochem.* 2001;49:1205-1210.
22. E. Ludvigsen, R. Olsson, M. Stridsberg, ET. Janson, Sandler. Expression and distribution of somatostatin receptor subtypes in the pancreatic islets of mice and rats. *J. Histochem. Cytochem.* 2004;52:391-400.
23. TW. Schwartz. Development of pancreatic islets in pancreatic polypeptide-overexpressing mice. *Inter. J. Molec. Med.* 2004;14:201-205.

## **"Insulinoterapia en Diabetes Mellitus"**

\* Dr. José Antonio Fernández Harp

\*\* Roberto Alfaro Lara

La diabetes es una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grandes variables de predisposición hereditaria, y participación de diversos factores ambientales, caracterizada por hiperglucemia crónica por deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas. La incidencia de esta enfermedad metabólica continúa incrementándose en todo el mundo. En el año 1985 se estimó en 30 millones el número de personas que la padecían; diez años más tarde, esta cifra creció a 135 millones y para el año 2025, se calcula que se elevará a 300 millones<sup>1</sup>. La prevalencia de diabetes en la población mexicana mayor de 20 años de edad, es de 10.9% (según cifras de la Encuesta nacional de Salud 2000), y de estos, el 23% ignora que lo padece; esto significa que en nuestro país existen más de cinco millones de personas enfermas y más de un millón no han sido diagnosticadas. Esto impide que los pacientes busquen el adecuado tratamiento de su enfermedad, o que incluso los que sabiéndose enfermos, no acudan a los servicios de salud, o lo hagan de manera irregular. En 2004 murieron 15 mil personas más que en el año 2000 a consecuencia de las complicaciones de la diabetes, esto refleja un incremento sostenido durante las últimas décadas; actualmente se encuentra dentro de las primeras causas de muerte en el país. Se presume que una de cada tres muertes en México, reporta diabetes como causa secundaria<sup>2,3</sup>.

Para la elección del tratamiento, se empleará la clasificación plasmada en la NOM 015 SSA2 1994; como es conocido, la piedra angular para el manejo de la diabetes es a base de dieta y ejercicio, aunque dependiendo del tipo varía el manejo farmacológico; en la diabetes mellitus tipo 1 que se refiere a la deficiencia absoluta de insulina, indiscutiblemente se debe tratar con insulina más dieta y ejercicio; en la diabetes mellitus tipo 2 existe una capacidad residual de secreción de insulina, en la cual el tratamiento inicial es a base de dieta y ejercicio.

\* *Profesor de Cardiología y Medicina Interna de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores de la Universidad del Noreste.*

\*\* *Alumno de la Escuela de Medicina*

*"Dr. José Sierra Flores" de la Universidad del Noreste Tampico, Tamps.*

El uso de hipoglucemiantes orales e insulina estará condicionado a la respuesta a este tipo de manejo. Existen otros subtipos de diabetes mellitus como las debidas a defectos genéticos en la función de células beta (MODY 1, 2, 3), enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis, neoplasias), endocrinopatías, diabetes gestacional, entre otras; en estas patologías inicialmente se debe corregir el factor desencadenante cuando este sea modificable. El uso de insulina varía en cuanto al criterio del médico, ya sea: al producto de elección, forma de administración y dosis; esta cuestión está más presente en los pacientes con DM tipo 2 en quienes la terapia hipoglucemiante oral ha fallado y es necesario recurrir a la aplicación de análogos de la insulina y convencer al paciente que lo requiere, para esto es necesario revisar la historia clínica del paciente para justificar la terapia y más que nada, para saber si se usará como monoterapia o combinada con hipoglucemiantes orales.

La primera insulina fue aislada de un canino y fue utilizada por primera vez en 1922 por Banting y Best. En 1936, Hagedorn descubre la prolongada actividad de la insulina al añadir protamina lo que retrasaba su absorción. En 1946 se introdujo el uso de una nueva forma de insulina-protamina más estable, denominada NPH (Neutral Protamine Hagedorn). Actualmente se utiliza una amplia diversidad de insulinas libres de contaminantes y con diferentes estabilizadores más accesibles a los pacientes. La insulina se sintetiza por técnica de DNA recombinante, modificando el gen de la insulina o del precursor, la proinsulina y se inserta en una bacteria (*Escherichia coli*) de esta manera inducen la producción de proinsulina de la cual se obtiene insulina y péptido -C<sup>3</sup>. El mecanismo de acción en general de las insulinas es disminuir los niveles de glucosa sanguínea, promoviendo los efectos anabólicos y reduciendo los efectos catabólicos, aumentando el transporte de glucosa a las células y a la formación de glucógeno en los músculos y el hígado, mejorando el aprovechamiento del piruvato. También promueve la captación de aminoácidos en las células, promueve la síntesis de proteínas y aumenta captación de potasio en las células.

Dentro de los sitios de aplicación, los usuales son el abdomen, los brazos, los glúteos y las piernas, con suficiente tejido subcutáneo para evitar la aplicación intramuscular. Debido a que la insulina humana tiene mínimo riesgo de causar lipodistrofia y, a que las distintas áreas tienen diferente velocidad de absorción, se recomienda variar el sitio de aplicación, dentro de la misma área, así como la rotación entre áreas ("mapa del área").

Los principales tipos de insulina que se utilizan en la actualidad son:

1. Ultracorta (Lispro, Aspart)
2. Regular o rápida (Humalog®, Novolin®, Novorapid®)
3. Intermedia NPH "N" (Glinixbasal®, Glinix®, Humanilusin®, Humulin®, Insulex®)
4. Prolongada (Lantus®, Levemir®, Novolin®)
5. Mezclas de insulina (Aspart mix Novolog®)

### INSULINAS DE ACCIÓN ULTRACORTA

La insulina lispro consiste en la inversión de la secuencia de aminoácidos localizados en las posiciones 28 y 29 de la cadena beta y la insulina aspart resulta de la sustitución de prolina por ácido aspártico en la posición 28 de la cadena beta en la molécula de insulina (fig. 1 y 2). Puede administrarse IV, subcutánea o intramuscular. Su administración SC proporciona una mayor velocidad de absorción a partir del tejido graso subcutáneo (0 a 15 min) y el tiempo en que alcanza su máxima acción es de 1 a 2 horas, con duración de efecto de 6 a 8 horas<sup>6</sup>. Su acción IV inicia a los 10-20 min de ser administrada, tiene un pico máximo a los 45 min y termina su acción de 2-3 horas después.

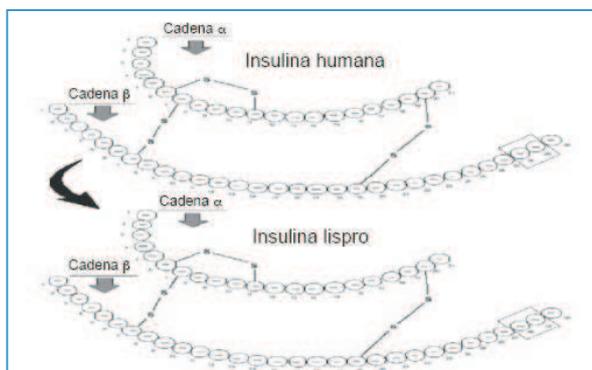


Figura 1. Secuencia y reemplazo de aminoácidos de la insulina Lispro.

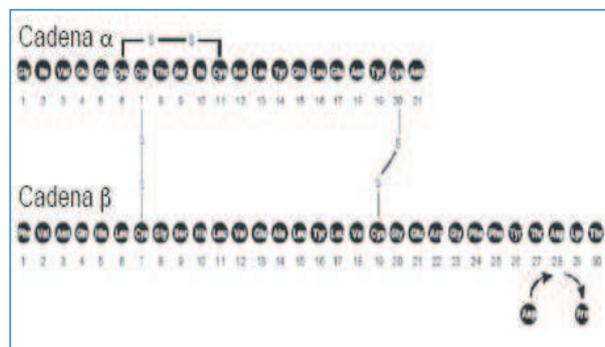


Figura 2. Secuencia y reemplazo de aminoácidos de la insulina Aspart.

### INSULINA DE ACCIÓN REGULAR

Es una solución acuosa, clara e incolora. Se administra IV, subcutánea o intramuscular. Alcanza su pico dentro de un periodo de 2 a 4 horas después de la inyección, y es efectiva por 6 a 8 horas. En los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática se ha demostrado aumento en los niveles circulantes de estas insulinas ya que se prolonga su vida media.

Aunque su aplicación puede ser por diferentes vías, lo ideal es la administración intravenosa; ya que con la administración subcutánea e intramuscular (dependiendo del estado de hidratación del paciente) su absorción es impredecible.

### INSULINAS DE ACCIÓN INTERMEDIA

Alcanzan el torrente sanguíneo de 1 a 2 horas. Su pico se produce 6 a 12 horas más tarde, y es efectiva durante 18 a 24 horas. Las insulinas de esta categoría son insulina NPH (neutral protamine Hagedorn) y la insulina lenta. Su administración es subcutánea (SC). Cuando la insulina se aplica por esta vía, puede ocurrir una fase de absorción lenta inicial, seguida por una fase lenta de incremento de la absorción. La fase lenta inicial puede no ocurrir cuando se inyecta un volumen bajo de insulina.

### INSULINA GLARGINA (ULTRALARGA)

Se obtienen 24 horas de control de la glucosa con administración una vez al día, cuya acción perdura durante todo el día y la noche siguiente<sup>5</sup>. La insulina Glargina no debe ser diluida ni mezclada con ninguna otra insulina o solución en la misma jeringa. Su administración es SC.

## MEZCLAS DE INSULINA HECHAS POR EL PACIENTE

Son preferibles las mezclas de insulina rápida o regular con la insulina NPH. La insulina lenta tiene una gran cantidad de zinc, que inactiva a la rápida y a la corta al cabo de 10 minutos. Su administración es SC.

## MEZCLAS DE INSULINA

Las mezclas se refieren al uso de dos tipos diferentes de insulina, ya sea, insulina de acción intermedia para simular la insulina basal, con una insulina de acción ultracorta o insulina de acción rápida que simule la insulinemia después de los alimentos. Existen en el mercado la insulina Aspart mix Novolog® en pluma de Lilly Icos.<sup>5</sup>

## INSULINA INHALADA

Recientemente el uso de esta insulina surgió debido a la forma de administración de los análogos de la insulina que llegan a ser muy molestos e incómodos para el paciente. El único dispositivo de insulina inhalada aprobado por la food and drug administration (FDA), es un inhalador de polvo seco de insulina humana sintetizada por recombinación de DNA, EXUBERA de PFIZER. La dosis recomendada era inicialmente a 0.05mg/kg de peso. No está recomendada en pacientes con asma o EPOC con alteración de la VEF1 por menos del 70%. Este tipo de insulina será retirada del mercado debido a la falta de aceptación por parte de los pacientes y probablemente a los altos costos.<sup>7 8</sup>

DOSIFICACION DE INSULINA

EDAD	REQUERIMIENTOS
Lactantes y preescolares	De 0.1 a 0.4 UI/kg/día
5 a 14 años	De 0.5 a 0.8 UI/kg/día
Desarrollo puberal (Tanner II-III)	De 0.9 a 1.5 UI/kg/día
Pubertad tardía (Tanner IV)	Hasta 2.0 UI/kg/día
Después de la pubertad	De 0.5 a 1.0 UI/kg/día
Adultos	0.5 a 1.0 UI/kg/día
Embarazos	0.1 a 0.7 UI/kg/día

En pacientes en desarrollo puberal Tanner II y III y pubertad tardía Tanner IV, el incremento de la dosis de insulina es necesario ya que el anabolismo está aumentado y es necesario disminuir el catabolismo que la deficiencia de insulina produce.

## MANEJO EN LAS COMPLICACIONES AGUDAS

Las complicaciones agudas de la diabetes (cetoacidosis y estado hiperosmolar no cetósico), representan los puntos extremos de las urgencias causadas por el mal control de la diabetes, ambas

se caracterizan por insulinopenia, desequilibrio hidroelectrolítico y anormalidades en el equilibrio ácido-básico (cetoacidosis). Ambas complicaciones deben ser tratadas de manera hospitalaria con hidratación más insulina rápida IV; el manejo inicial suele ser con una dosis en bolo en la cual muchos autores difieren sobre lo recomendable (10UI, 15UI, 20UI, etc), seguida de una dosis en infusión IV continua a razón de 0.1UI/kg/h con el fin de ir disminuyendo gradualmente la glucemia. Una vez controlada la cifra de glucosa, tratada la causa desencadenante y restablecido el estado hidroelectrolítico y/o ácido base, se suspenderá la insulina intravenosa y se reiniciará el manejo previo con ajustes al mismo de ser necesario.

## COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

- Lipodistrofia (fibrosis de zona hipertrófica por inyecciones repetidas).
- Resistencia a la insulina (la molécula de insulina induce anticuerpos provocando complicaciones inmunológicas).
- Hipoglucemia (exceso de insulina, acción contrareguladora defectuosa a la acción normal de la insulina).
- Obesidad (aumento de peso como efecto adverso por la insulino terapia prolongada, lo cual requiere manejo nutricional y aumento de actividad física)
- Alergias (reacción local de pápula indurada, con prurito y eritema, reacción IgE dependiente, tipo Arthus e hipersensibilidad celular).

## MANEJO EN EL PACIENTE CRÓNICO

Se recomienda que la terapia de insulina deba ser iniciada en pacientes con una HbA1c de más del 7% después de haber recibido la dosis máxima de dos hipoglucemiantes orales por más de seis meses<sup>9</sup>. La insulina e pacientes con diabetes mellitus tipo 2 puede usarse como monoterapia o combinada, a continuación se citara lo más importante de ambas opciones.

La insulina puede utilizarse combinada con una o dos drogas y su dosis inicial es de alrededor de 0.1 a 1.0UI/kg, generalmente aplicada en horas de la noche ya sea antes de la cena o antes de dormir<sup>4</sup>. Habitualmente se utilizan insulinas de acción intermedia o insulina Glargina. La dosis de insulina debe incrementarse en cantidades pequeñas de 4 a 6 UI semanales hasta obtener una adecuada glucemia en ayunas. El empleo de insulinas en la noche tiene como objetivo minimizar la producción hepática de glucosa (por eso la importancia de tomar glucemia en ayunas)<sup>2</sup>.

## **SULFONILUREAS + INSULINA**

Con esta combinación se ha demostrado menor ganancia de peso y menos hipoglucemias nocturnas. Esto es por una liberación más fisiológica de la insulina en horas del día, en respuesta al incremento de la glucemia post-prandial, como consecuencia de la acción de las sulfonilureas, ya que estas se indican antes de las comidas. La insulina a utilizar con este esquema debe ser la NPH o lenta antes de dormir. Se puede efectuar una mezcla con las de acción rápida o ultrarápida, o mezclas. Esta última forma de aplicación es de utilidad en pacientes con un índice de masa corporal superior a 30, o en aquellos que se resisten a disminuir la ingesta de alimentos en horas de la cena.

La glibenclamida está indicada en dosis máxima de 20mg/día; glicazida en dosis máxima de 240mg/día; glipizida en dosis máxima de 15mg/día; tolbutamida en dosis máxima de 3g/día

## **ACARBOSA + INSULINA**

Esta combinación es de poco uso ya que la reducción de HbA1c es modesta (0.4% a 0.7%). Su indicación es en aquellos enfermos que realizan una alimentación rica en hidratos de carbono. La acarbosa debe ser iniciada en dosis pequeñas a los efectos de minimizar sus efectos secundarios y su ingesta debe ser realizada inmediatamente antes de las comidas principales. La dosis máxima es de 300mg/día. El horario para uso de insulina es antes de dormir.

## **INSULINOSENSIBILIZADORES + INSULINA**

Aporta una disminución de HbA1c de 1.5 a 2%. Los insulinosensibilizadores demoran entre 4 y 6 semanas en establecer el máximo de su acción y producen ganancia de peso significativa. Se ha observado disminución de LDL y aumento de HDL. La dosis máxima de rosiglitazona es de 8mg/día y la de pioglitazona 45mg/día. La hepatotoxicidad de estas drogas debe ser monitoreada. El uso de metformina ha demostrado que los pacientes mejoran sus glucemias y hemoglobina A1c, la cual disminuye alrededor de 1 a 2% en alrededor de cinco meses. La mejoría se acompaña con un escaso aumento de peso y menos hipoglucemias en comparación con otras combinaciones. También disminuyen los niveles de LDL y aumentan los de HDL.

## **SECRETAGOGOS NO SULFONILUREICOS + INSULINA**

Estas drogas relativamente nuevas son estimulantes en la secreción de insulina muy rápida y corta acción, no existe suficiente evidencia publicada. En caso de utilizar nateglinida, su dosis es de 120mg administrada entre 5 y 30 minutos previos a cada comida; y la repaglinida su dosis puede variar entre 0.5mg y 2mg, 5 a 30 minutos previos a la ingesta. Las tomas de insulina tienen que ser en dosis calculada por kilogramo de peso (véase más adelante), dividida en dos o tres dosis, ya sea una toma en la mañana, al mediodía y al acostarse justo antes de ingerir alimentos; o dividida en dos dosis en la mañana y en la noche antes de ingerir alimentos.

### **Monoterapia con insulina**

La indicación de insulina como monoterapia surge frente a las siguientes situaciones

- Adultos jóvenes (<45 años).
- Pacientes con antecedentes de DM2 en la familia.
- Factores de riesgo cardiovascular.
- Control glucémico inadecuado a pesar del uso de diferentes combinaciones de agentes orales.

La dosis se puede calcular en comienzo por dos métodos:

- a) Cálculo por Kg de peso teórico (0.2 a 0.5 UI/kg).
- b) Cálculo por promedio de glucemias matinales de los últimos 7 días al que se le quita la última cifra y se le resta el número 10

El ajuste posterior y control de dosis se deberá efectuar controlando los monitoreos glucémicos de las 3h y previo al desayuno (control de insulina nocturna) los monitoreos previos al almuerzo y merienda (control de insulina matutina) o monitoreos previos a merienda y cena (NPH previa al almuerzo). Los ajustes del día deberán hacerse cada 4 o 5 días subiendo o bajando un 20% de la dosis utilizada<sup>3 5</sup>. Su principal objetivo es lograr una HbA1c < a 6.5% sin provocar excesivas situaciones de hipoglucemia.

### **USO DE INSULINA EN EL EMBARAZO**

Es importante el control metabólico en las mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional o con diagnóstico preestablecido de diabetes mellitus.

La hiperglucemia posprandial se relaciona con macrosomía fetal, traumatismo obstétrico, inmadurez pulmonar, ictericia, hipoglucemia neonatal, entre otros.

Las sulfonamidas y biguanidas permanecen en estudio para el tratamiento de la diabetes durante el embarazo. En la actualidad el único tratamiento autorizado por las sociedades médicas internacionales es la insulina, debido a que es inocua.<sup>12</sup>

El método más empleado es la aplicación de múltiples dosis de insulina humana subcutánea. La dosis de insulina se calcula multiplicando el peso ideal por 0.1 a 0.7 UI/kg, se aplica 2/3 en la mañana y 1/3 en la noche.

En México, el nivel económico y cultural de los pacientes es en ocasiones otra "complicación" para el manejo con insulinas. En los pacientes con pobreza o extrema pobreza, el no contar con luz eléctrica o refrigerador evita que se tenga la insulina en condiciones adecuadas. Por otro lado el uso de insulina incrementa el gasto en el tratamiento por la erogación que debe realizarse en la insulina misma, aunado al gasto en jeringas desechables (mínimo 30 al mes), alcohol y algodón. Lo anteriormente expuesto hace difícil si no imposible que un paciente en estas condiciones puede llevar a cabo un tratamiento adecuado. El nivel cultural bajo (tanto médico como general) dificulta que el paciente entienda la forma de aplicación, la dosis exacta, etc., con el riesgo de complicaciones que pueden ser mortales (Ejemplo.- aplicación de una dosis excesiva con presencia de hipoglucemia). Otro ejemplo de este punto, es la creencia popular de que la insulina produce ceguera lo que trae como consecuencia baja aceptación como terapia.

En los libros y artículos médicos difícilmente se hace alusión a las "complicaciones" antes mencionadas pues obviamente se supone NO deben existir y todo ser humano tiene derecho a una vida digna (y a un sistema económico y sistema de salud dignos). Lo cual no sucede en éste país.

## CONCLUSIÓN

La terapia con insulina ha sido muy útil para su uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2, ya sea como monoterapia (tipo 1 y 2) o combinada con hipoglucemiantes orales (tipo 2). Muchos autores difieren en cuanto el momento de inicio en el diabético tipo 2, y algunos optan por usarla como último recurso cuando la terapia oral ha fallado o, incluso ha llegado a usarse como preventivo para complicaciones tardías.

El uso de insulinas en estos pacientes tiende a ser muy efectiva a corto y largo plazo; ya que reduce los niveles de HbA1c a niveles deseados en menor tiempo y se obtiene de manera satisfactoria el control del paciente siempre y cuando exista apego por parte de este en cuanto a la farmacoterapia, dieta adecuada y ejercicio; de esta manera se evitan además las complicaciones crónicas que tienden a ser devastadoras, tanto para los pacientes tipo 1 y 2. Los beneficios del manejo con este tipo de terapia son mucho mayores que los efectos secundarios, de ahí la importancia de que el médico la tenga presente y llevar a cabo una buena orientación en el paciente para aceptarla.

Actualmente se cuenta con una variedad más amplia de presentaciones de insulina, incluyendo las mezclas de las mismas, lo que hace más fácil el apego al tratamiento. La insulina inhalada desafortunadamente al ser retirada del mercado (por su alto costo) no evitará las aplicaciones múltiples por vía subcutánea. El uso de estas podrá aplicarse a mayor población en general cuando el nivel económico del país mejore.

En el momento actual la insulina es una pieza clave en el manejo del paciente diabético (aunado a la dieta y el ejercicio) por lo cual es imprescindible que no sólo el especialista en medicina interna conozca a fondo su manejo, sino que el estudiante y el médico general sean expertos en la misma.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Salaverría Nancy, García Manuel. Agentes antidiabéticos orales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Curso latinoamericano sobre diabetes y síndrome metabólico para clínicos educación médica continua 2003;5:1-21.
2. Litwak León, Jadzinsky Mauricio. Insulinoterapia en pacientes con diabetes tipo 2. Curso latinoamericano sobre diabetes y síndrome metabólico para clínicos educación médica continua 2003;6:4-18.
3. Tapia Roberto, Lara Agustín, Acosta Mario, Rull J. Antonio, Aguilar Carlos, Jaubert B. Antonio et al. Manual para el manejo de las insulinas. Secretaría de salud 2003;3 ed:1-78.
4. Nathan M. David. Initial management of Glycemia in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2002;347:1342-49.
5. Hirsch B. Irl. Insulin Analogues. N Engl J Med 2005;352:174-83.
6. Holleman Frits, Hoekstra B.L. Joost. Insulin Lispro. N Engl J Med 1997;337:176-83.
7. McMahon T. Graham, Arky A. Ronald. Inhaled Insulin for Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2007;356:497-502.
8. Revisores: Velázquez Ricardo, Martínez Blanca. Información para prescribir amplia IPP-AEXUBERA®. Pfizer manual de Exubera.
9. McMahon T. Graham, Dluhy G. Robert. Intention to Treat, Initiating Insulin and the T-4 Study. N Engl J Med 2007;781:1-3.
10. Berghe Van Greet, Wilmer Alexander, Hermans Greet, Meersseman Wouter, Wouters J. Pieter, Milants Ilse, Wijngaerden V. Eric, Bobbaers Herman, Bouillon Roger. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. N Engl J Med 2006;354:449-61.
11. Kasper L. Dennis, Fauci S. Anthony, Longo L. Dan, Braunwald Eugene, Hauser L. Stephen, Jameson Larry. Principios de Medicina Interna. McGraw Hill. 16a edición 2005; cap 323 Diabetes mellitus; 2367-97.
12. Frenk Baron Paul, Escalante Pulido Miguel. Medicamentos análogos de la insulina. Med. Int. Mex. 2007; 23(4):310-20.

## **"Toracoscopia Diagnóstica y Terapéutica"** *Experiencia en el Hospital General "A" ISSSTE Tampico, Tamps.*

\* *Dr. José Arturo Vázquez Vázquez*

\*\* *Dra. Leticia Rendón Rivera*

### **RESUMEN**

**Objetivo.** Revisar la experiencia en toracoscopia para el diagnóstico y tratamiento de patologías torácicas en el Hospital General del ISSSTE en Tampico Tamaulipas.

**Método.** Se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes sometidos a cirugía de tórax video asistida en el Hospital General "A" del ISSSTE en Tampico Tamaulipas México.

**Resultados.** En 14 meses un total de 12 pacientes, 8 hombres y 4 mujeres, fueron llevados a las salas de quirófano a los que se realizó cirugía toracoscópica. Las indicaciones de la cirugía fueron divididas en cuatro grupos. I. Patología pleural (n=5), II. Patología Pulmonar (n= 3), III. Patología cardíaca (n= 3), y IV Otros (n=1). Se realizaron un total de 20 procedimientos 11 pleurales (3 drenajes de derrame pleural tabicado, 3 lisis de adherencias, 3 pleurodesis con talco, y 2 pleurectomías), 4 pulmonares (1 resección de bula enfisematosa, 2 biopsia de pulmón, y 1 resección de nódulo pulmonar solitario), 5 cardíacos (2 ventana pericárdica, 2 biopsias de pericardio, 1 recambio valvular mitral).

La morbilidad fue de 1 paciente con lesión del parénquima pulmonar durante el abordaje y la mortalidad fue de 1 paciente con insuficiencia cardíaca severa y derrame pericárdico crónico en el postoperatorio inmediato. El resto de los pacientes cursaron con un postoperatorio satisfactorio con un drenaje pleural de 4 a 5 días para los procedimientos pleurales y de 1 a 2 días en los procedimientos pulmonares, cardíacos.

**Conclusiones.** La cirugía video asistida actualmente abarca múltiples áreas como lo son los procedimientos torácicos, pero es importante reconocer que la toracoscopia es un instrumento más con el que se cuenta en la actualidad y que las indicaciones siguen siendo las mismas que en cirugía convencional.

**Palabras clave.** Toracoscopia, videos, invasión mínima, derrame pleural, derrame pericardico, nódulo pulmonar.

### **SUMMARY**

**Objective.** To review the experience in thoracoscopy for the diagnosis and treatment of thoracic pathology in the ISSSTE General Hospital in Tampico Tamaulipas.

**Method.** Retrospective review of the clinical charts of patients submitted to thoracic videoassisted surgical procedures at the ISSSTE General Hospital in Tampico Tamaulipas Mexico.

**Results.** In 14 months time a total of 12 patients were going to the operating room. There were four main indications for the procedure. I. Pleural disease(n=5) II. Pulmonary disease (n=3) III. Heart disease (n=3) and IV various (n=1). A total of 20 thoracoscopy surgery procedures were performed: 11 pleural procedure( 3 drainage of pleural effusion, 3 adherencial lisis, 3 talc poudrage and 2 pleurectomy), 4 pulmonary procedure ( 1 bullae resection, 2 pulmonary biopsy, 1 pulmonary nodule wedge resection) 5 heart procedure ( 2 pericardial window, 2 pericardial biopsy, and 1 aortica valvular protes). Morbidity appeared in one patient with pulmonary incidental injured, and one patient died with heart failure. All other patients had an uneventful postoperative course with a mean pleural drainage of 4 -5 days for pleural procedures and 1-2 days for the pulmonary, and heart procedures.

**Conclusions.** The use of the thoracoscopy as an adjuvant in thoracic surgery allows the surgeon to perform different procedures using minimally invasive techniques. Indications are the same as for any thoracic surgical procedure and in general must be to establish a compromise between minimal invasion of the patient and the correct solution for the particular problem begin treated.

**Keywords.** *Thoracoscopy, video, minimal invasive surgery, pleural effusion, pericardic effusion, pulmonary nodule, lung biopsy.*

\* *Adscrito al Servicio de Cirugía del Hospital ISSSTE Tampico, Tamps. Profesor de Cirugía Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores", Universidad del Noreste Tampico*

\*\* *Adscrito al Servicio de Neumología Hospital ISSSTE Tampico, Tamps.*

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades intratorácicas ha evolucionado con la aparición de fuentes de luz, telescopios con buena definición de imagen, fibra óptica y los sistemas de videos que permiten la magnificación quirúrgica a través de modernos monitores. Actualmente la colecistectomía laparoscópica supera la prueba del tiempo y es posible decir que en manos expertas es la mejor forma de abordaje de la patología vesicular; de la misma manera los procedimientos endoscópicos se realizan en múltiples disciplinas médicas como gastroenterología, urología, ginecología entre otras.

La toracoscopia se introduce en 1910 por el Dr. Jacobsen; quien desde entonces propone la utilización para el manejo de derrames pleurales y adherencias asociados a tuberculosis, el método cayó en desuso hasta la década del 90. La toracoscopia convencional tenía aplicaciones meramente diagnósticas, gracias a la tecnología actual se ha podido extender su aplicación dentro de la patología torácica, es muy importante tener presente que la toracoscopia o cirugía torácica videoasistida, es simplemente un método de acceso al tórax, tal como una toracotomía, y debe ser parte del armamento del cirujano. Además de diagnóstico se pueden realizar maniobras terapéuticas como las pleurodesis con talco, pleurectomias o decorticaciones. Muchos problemas del parénquima pulmonar pueden ser manejados, mediante métodos alternativos al abordaje quirúrgico habitual es decir a través de una toracotomía. El campo de la cirugía de tórax es amplio y mientras que de un lado se encuentra la toracotomía abierta convencional, del otro se perfila la toracoscopia, que nos ofrece un instrumento más de aplicación de las técnicas convencionales de cirugía torácica.

En el presente trabajo se presenta la experiencia inicial con técnicas de cirugía torácica videoasistida en el HOSPITAL GENERAL ISSSTE TAMPICO TAMAULIPAS.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos sometidos a toracoscopia en el hospital General del ISSSTE en Tampico Tamaulipas. El periodo comprende de Diciembre 2004 a Enero 2006.

Todos los pacientes fueron referidos por el servicio de neumología y cardiología y seleccionados en sesión médica quirúrgica con personal becario. A continuación describiremos los detalles de la técnica anestésica y quirúrgica.

**Técnica anestésica.** Todos los pacientes fueron sometidos a anestesia general balanceada para los pacientes en que se realizó cirugía pleural se realizó intubación con tubo endotraqueal de Rusch No. 7.5 a 8 con globo de baja presión, los pacientes en que se realizó cirugía pulmonar, y cardíaca se utilizó una ventilación unilateral con tubo endotraqueobronquial de doble luz (Broncopath) para lograr un neumotórax adecuado que permitiera la visualización completa de la cavidad torácica o el abordaje del mediastino. La vigilancia transoperatoria, incluyó el monitoreo con oximetría de pulso en forma continua así como capnografía. En casos seleccionados se realizó cateterización arterial para monitorizar presión arterial media y toma de gasometrías transoperatorias.

**Técnica quirúrgica.** Todos los pacientes fueron colocados en decúbito lateral con el hemotórax afectado hacia arriba, la mesa quirúrgica flexionada con el objetivo de abrir los espacios intercostales, permitiendo el descenso de la cadera, según el caso en este momento se pide al anestesiólogo iniciar la ventilación unilateral para permitir el colapso pulmonar progresivo. Se inicia el procedimiento con una incisión de 1 cm. colocada de acuerdo al sitio de la lesión, por lo general el quinto o sexto espacio intercostal con la línea media axilar. Se procede a disección roma hasta visualizar la pleura, se introduce un trocar de 1 cm. por el que se pasa el telescopio con lente de 0 y 30° e iniciamos una exploración preliminar. Los siguientes pasos varían de acuerdo a la patología. Cuando se identifica el problema de nuestro paciente realizamos incisiones accesorias de tal manera que el sitio sobre el que se trabaja se encuentre sobre el vértice superior de un diamante que es formado por el puerto de visualización (telescopio) y los puertos accesorios con los instrumentos de trabajo.

En algunas ocasiones, cuando se requiere se realiza una minitoracotomía de aproximadamente 8 cm. que permite la introducción instrumentos convencionales como portaguñas, extracción de tejido resecado, además de permitir la palpación del tejido pulmonar cuando es necesario. Cuando se termina el procedimiento a todos los pacientes se les realiza maniobra de Valsalva consistente en inspiración profunda asistida antes del cierre de los puertos y por la incisión en que se tenía el telescopio se coloca una sonda pleural conectada a un sistema de sello de agua; esto con la finalidad de resolver el neumotorax residual.

## RESULTADOS

En un el lapso de tiempo estudiado un total de 12 pacientes fueron sometidos a toracoscopia se identificaron cuatro grupos de acuerdo a la indicación del procedimiento quirúrgico.

- 1.- Enfermedad pleural. (n=5): derrame pleural tabicado (n=3), derrame pleural secundario a neoplasia (n=2)
- 2.- Enfermedad pulmonar. (n=3): neumotórax espontáneo secundario a bula congénita, (n=1) infiltrado intersticial difuso(n=1), nódulo pulmonar solitario.
- 3.- Enfermedad cardiaca. (n=3): derrame pericardico(n=2), insuficiencia mitral (n=1)
- 4.- Otras patologías. (n=1): Enfermedad metastasica de Ca Renal.

La media de edad de nuestros pacientes fue de 68.5 años (45-94 años); en estos pacientes se realizaron 20 procedimientos, los cuales fueron clasificados de la siguiente manera.

### 20 PROCEDIMIENTOS TORACOSCOPICOS EN UN GRUPO DE 12 PACIENTES

#### 1.- Procedimientos pleurales. 11

- Drenaje de derrame pleural tabicado.3 acompañado
- Lisis de adherencias.3 y de
- Pleurodesis con talco.3
- Pleurectomias. 2

#### 2.- Procedimientos pulmonares. 4

- Resección de bula enfisematosa.1
- Biopsia pulmonar.2
- Resección de nódulo pulmonar solitario.1

#### 3.- Procedimientos cardiacos. 5

- Ventana pericárdica. 2
- Biopsia de pericardio. 2
- Recambio valvular mitral. 1

Dos pacientes presentaron complicaciones uno de ellos durante el abordaje inicial presenta lesión del parénquima pulmonar con sangrado lo que nos lleva a convertir el procedimiento y realizar una toracotomía posterolateral convencional para la reparación del parénquima lesionado y continuar en este caso con la lisis de adherencias drenaje de derrame pleural tabicado y pleurodesis con talco, se curso con un postoperatorio satisfactorio y la paciente fue egresada sin otra complicación.

Un paciente murió en el postoperatorio inmediato posterior a la realización de una ventana pericárdica y al drenaje de derrame pleural crónico, portador de insuficiencia cardiaca severa.

A todos los pacientes se les coloco drenaje pleural con sonda con una duración media de 4.5 días (4 a 5) en los pacientes sometidos a procedimientos pleurales y de 2.5 días (1 a 4) en los pacientes sometidos a procedimientos pulmonares y cardiacos.

El dolor postoperatorio fue controlado con analgésicos no esteroideos (ketorolaco 30 mg IV c/6 hrs.) por espacio de 2 a 3 días media de 2.5.

Los diagnósticos histopatológicos establecidos en nuestros pacientes se muestran a continuación.

### DIAGNOSTICOS HISTOPATOLOGICOS ESTABLECIDOS.

#### Pleura.

Pleuritis crónica inespecífica.	3
Mesotelioma	1
Tuberculosis	1

### **Pulmón.**

Fibrosis pulmonar	2
Neoplasia primaria, células pequeñas	1
Granuloma inespecífico	1

### **Cardiacos.**

Pericarditis inespecífica	1
Pericarditis tuberculosa	1

### **DISCUSIÓN**

La toracoscopia es una forma de abordaje de las patologías torácicas que se utiliza desde principios del siglo XX, en pacientes con tuberculosis en los que se realizaba resección de adherencias pleuroapicales durante la realización de neumotórax terapéutico; y es Jacobeus quien se considera el pionero en esta técnica.

Con la evolución de las fuentes de luz, la llegada del video y de cámaras cada vez más pequeñas, que pueden colocarse a monitores cada vez con mayor resolución, la versatilidad aumenta hasta llegar en lo que algunas escuelas llaman actualmente videotoracoscopia. El uso de la toracoscopia en conjunto con técnicas quirúrgicas convencionales para el tratamiento de patologías torácicas es lo que se conoce como cirugía de tórax videoasistida.

Como a sucedido en otras áreas de la cirugía, estas técnicas videoasistidas son muy útiles y tiene un gran impacto en el campo de la cirugía torácica; en algunos pacientes seleccionados, con patología quirúrgica de tórax es posible evitar la toracotomía convencional así como sus problemas secundarios, y esto resulta en un menor dolor postoperatorio, una hospitalización mas corta y por consiguiente un tiempo de recuperación menor. Con instrumental común de cirugía de tórax e instrumental diseñado especialmente para cirugía endoscópica en nuestro hospital se han logrado realizar, biopsias pulmonares, resección de nódulos pulmonares, pleurodesis, ventanas pericárdicas entre otros procedimientos.

La morbilidad en nuestro grupo de pacientes fue de 16% y es importante considerar la patología agregada en nuestro paciente fallecido ya que presentaba insuficiencia cardiaca severa y fue la causa de la muerte en el postoperatorio de ventana pericárdica, por este motivo consideramos importante la evaluación preoperatorio y similar a cuando se hace en cirugía convencional.

En términos generales tenemos la impresión de que la evolución postoperatoria es mejor llevada que al realizar una toracotomía. El drenaje pleural se mantiene menos tiempo, por razones relacionadas con la patología torácica los pacientes en que se realizaron procedimientos plurales, requirieron la sonda pleural por un tiempo más prolongado comparado con otros. Todos nuestros pacientes toleraron el postoperatorio con analgésicos no esteroideos sin embargo no podemos concluir que realmente se produce una reducción de los requerimientos de analgesia, dadas las características de nuestro estudio.

Una ventaja en relación a las biopsia pulmonares se puede comentar que mediante una toracotomía convencional nos encontramos limitados en cuanto a la visión se refiere, cambio con la toracoscopia se nos permite una revisión completa de la cavidad pleural y con esto una selección adecuada del sitio de la biopsia. Nuestros resultados coinciden con los reportados por otros en la bibliografía revisada.

La participación entusiasta de médicos especialistas de nuestro hospital (neumólogos, cardiólogos, oncólogos, hematólogos e internistas) es palpable en la referencia de los pacientes y el análisis en conjunto de cada caso. Pacientes de edad avanzada o cuyas condiciones generales no permiten tolerar una toracotomía, son referidos para procedimientos videoasistidos.

Existe un especial interés en la cirugía videoasistida pero consideramos la ética como lo más importante para la selección de nuestros pacientes y considerar que estamos ante un instrumento mas para la resolución de problemas a nuestros pacientes.

## REFERENCIAS

1. Jacobs HC. Possibility of the use of the cystoscope for the investigation of serous cavities. *Munich Med Wochenschr* 1910;57:2090.
2. Nathanson LK, Shimi SM, Wood RAB, Cushieri A. Videothoroscopic ligation of bulla and pleurectomy for spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 1991;52:316-9.
3. Landrenan R, Hazzelrig S, Ferson R. Thoracoscopic resection of 85 pulmonary lesions. *Ann Thorac Surg* 1992;54:415-20.
4. Perrault L, Page A. Thoracoscopie et chirurgie thoracique sans assistance vidéo: les cinquante premières patients. *Ann Chir* 1993;47:438-43.
5. Wakabayashi A. Thoracoscopic technique for management of giant bullous lung disease. *Ann Thorac Surg* 1993;56:708-12.
6. Wakabayashi A, Brenner M, Kayaleh RA, Berns MW, Barker SJ, Rice, SJ, et al. Thoracoscopic carbon dioxide laser treatment of bullous emphysema. *Lancet* 1991;337:881-3.
7. Lewis RJ, Caccavale RJ, Sisler GE. Video assisted thoracic surgery. En: Pearson FG, Deslauries J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, McKneally MF, Urschel HC Jr. (eds). *Thoracic Surgery*. New York: Churchill Livingstone; 1995:917-29.
8. Yamaguchi A, Shinonaga M, Tatebe S, Souma T, Tsuchida M, Saito A. Thoracoscopic stapled bullectomy supported by suturing. *Ann Thorac Surg* 1993;56:691-3.
9. Allen MS, Deschamps C, Lee RE, Trastek VF, Daly RC, Pairolero PC. Video-assisted thoracoscopic stapled wedge excision for indeterminate pulmonary nodules. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1048-52.
10. Peillon C, Testart J. La thoracopie chirurgicale. *La Presse Medicale* 1991;20(26):1220-2.
11. Loddenkemper R, Boutin C. Thoracoscopy: present diagnostic and therapeutic indications. *Eur Resp J* 1993;6:1544-55.
12. Kirby TJ, Fell SC. Open lung Biopsy. En: Pearson FG, Deslauries J, Ginsberg RJ, Hiebert CE, McNeally MF, Urschel HC Jr. (eds). *Thoracic Surgery*. 1ra. ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995:841-4.
13. Wakabayashi A. Thoracoscopic partial lung resection in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Surg* 1994;129:940-4.
14. Fischel RJ, McKenna RJ. Video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. *Chest Surg Clin North Am* 1998;8(4):789-807.
15. Laiu HP, PJ, Chang JP, Chang Ch H. Video-assisted thoracic surgery. Manipulation without trocar in 112 consecutive procedures. *Chest* 1993;104:452-4.
16. Lewis RJ. The role video-assisted thoracic surgery for carcinoma of the Lu: wedge resection to lobectomy by simultaneous individual stapling. *Ann Thorac Surg* 1993;56:762-8.
17. Landrenau RJ, Keenan RJ, Hazelrigg SR, Dowling RJ, Mack MJ, Ferson PF. VATS Wedge resection of the lung using the neodymium: yttrium-aluminium garnet laser. *Ann Thorac Surg* 1993;56:758-61.
18. Camacho Durán R. Vídeo toracoscopia. En: Cervantes J, Patiño JF. *Cirugía laparoscópica y toracoscópica*. 1era ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1998:317-25.
19. Naunheim KS. Video thoracoscopic for masses of the posterior mediastinum. *Am Thorac Surg* 1993;56:657-8.
20. Waisman M, Saute M. Thoracoscopic spine release before posterior instrumentation in scoliosis. *Clin Orthop and Related Research* 1997;336:130-6.
21. Lewis RJ, Caccavale RJ, Sisler GE, Bocage JP, Mackenzie JW. One hundred video-assisted surgical simultaneously stapled lobectomies without rib spreading. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1415-22.
22. Allen MS, Pairolero PC. Inadequacy, mortality and thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 1995;59:6.
23. Divisi D, Battaglia C, Crisci R, Di Francescantonio W, Giusti L, Torresini G, et al. Therapeutic approach in non-postoperative pleural empyema. *G Chir* 1998;19(6-7):271-5.
24. Lewis RJ. Simultaneously stapled lobectomy: A safe technique for video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(4):619-25.
25. Fuentes Valdés E, Díaz Calderín JM, Huerta Gamboa C. Videotoracoscopia: Nuestra experiencia. *Rev. Cubana Cir* 2001.40 (2): 1-13.
26. Padilla GMA, Ruiz-Galindo GH, Chávez RJJ, Alcocer MJ et al: Pericardiectomia anterior en un hospital de segundo nivel. *Rev. Mex. Cir Endosc* 2001;2(1):31-35.

## Instrucciones para los Autores

**La Revista de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores" de la Universidad del Noreste**, es una publicación oficial de la Escuela de Medicina y tiene una periodicidad semestral.

**La Revista de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores"** tiene como propósito difundir información de investigaciones clínico-epidemiológicas y de tipo educativa de su personal docente y de otras instituciones públicas y privadas. Publica artículos previamente aprobados por su Cuerpo Editorial, los cuales se distribuyen en las secciones: Editoriales, Artículos originales, Artículos de revisión e Información general. Además cuando se justifique, existe una sección de Cartas al Editor, para responder a las inquietudes de los lectores.

Los artículos originales, deben tener el siguiente orden:

Titulo, autores, adscripción de los autores y dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia.

Resumen en español con máximo cuatro palabras claves al final del mismo.

Resumen en inglés.

Introducción

Material y métodos

Resultados

Discusión

Agradecimientos

Referencias

Tablas

Figuras

**La Revista de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores"** acepta en términos generales las indicaciones establecidas en Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal del Internacional Committee of Medical Journal Editors publicadas el 1 de enero de 1997 en *Annals of Internal Medicine* [Ann Intern Med 1997;126 (1): 36-47]

Los manuscritos deberán estar escritos a doble espacio, con letra tamaño 12 y numerados en la parte inferior de cada hoja, incluyendo la del título.

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo aún no publicado, excepto en forma de resumen, y que no será enviado simultáneamente a ninguna otra revista. Los manuscritos aceptados serán propiedad de **La Revista de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores"** y no podrán ser publicados (ni completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor.

Los artículos deberán enviarse vía Internet al editor de la revista cuya dirección electrónica es [jsierra@une.edu.mx](mailto:jsierra@une.edu.mx)

Se enviará por esta misma vía, acuse de recibo al autor y en su momento, informe del dictamen del Consejo Editorial.