

F U N D A D A E N 1 8 6 4

Gaceta Médica de México



Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 148 - N.º 4

Julio - Agosto 2012

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

GACETA

En este número:

Cáncer de mama metaplásico

**Mortalidad por quemaduras
en México**

**Tomografía computarizada
multidetector en lesiones
pancreáticas**

**Genómica del lupus eritematoso
sistémico**



PUBLICACIONES PERMANYER
www.permanyer.com



Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 148 - N.º 4

Julio - Agosto 2012

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Incluida en/Indexed in: Index Medicus de la NLM, EUA; Medline de Medlars NLM, EUA; Biologica Abstracts, EUA; IMLA, Bireme-OPS, Brasil; Lilacs, Bireme-OPS, Brasil; Excerpta Medica, Excerpta Médica Foundation, Holanda; Artemisa, Cenids-SSA, México; Periódica, CICH-UNAM, México; Bibliomexsalud, CICH-IMSS-UNAM, México; Journal Citation Reports (JCR), EUA

EDITOR / EDITOR IN CHIEF

Alfredo Ulloa-Aguirre

COEDITOR / ASSOCIATE EDITOR

Fernando Larrea G.

EDITORES EMÉRITOS / HONORARY EDITORS

Luis Benítez Bribiesca
Silvestre Frenk

ASISTENTE EDITORIAL / EDITORIAL ASSISTANT

Ma. Carmen Porragas de la C.

CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Emilio García Procel
José Halabe Cherem
Pablo A. Kuri Morales

Juan Pedro Laclette
Alejandro Mohar Betancourt
José Narro Robles

Alberto Lifshitz
Manuel H. Ruiz de Chávez
Julio Sotelo

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Juan Miguel Abdo Francis	Luis Felipe Abreu	Israel Lerman	Guillermo Ruiz Argüelles
Sara Gloria Aguilar Navarro	Luis Alberto Fernández Carrocera	Luis Llorente Peters	Fabio Salamanca Gómez
Carlos A. Aguilar Salinas	Francis Gabbai Laval	Mardia López Alarcón	Melchor Sánchez Mendiola
María del Carmen Amigo	Fernando Gabilondo Navarro	Juan Carlos López Alvarenga	Raúl Sansores Martínez
Lourdes Arellanes	Gerardo Gamba Ayala	Lizbeth López Carrillo	Patricio Santillán Doherty
Oscar Arrieta Rodríguez	Jaime García Chávez	Malaquías López Cervantes	Raffaella Schiavon
José Alberto Ávila Funes	Ignacio García de la Torre	Xavier López Karpovitch	Moisés Selman
Fernando Barinagarrementeria Aldatz	Emilio García Procel	Yolanda López Vidal	José Sifuentes Osornio
Verónica Barois Boullard	Raquel Gerson Cwilich	Alejandro Macías Hernández	Xavier Soberón
Hugo Barrera Saldaña	Diana Gómez Martín	Abraham Majluf Cruz	Antonio Soda Merhi
Gerardo Barroso Villa	Roberto González Amaro	Manlio Fabio Márquez Murillo	Julio Sotelo
Carlos Beyer Flores	Clara Gorodezky	Jaime Mas Oliva	Miguel Stoopon
Paulina Bezauri	Alicia Graef Sánchez	Héctor Mayani	Lizbeth Tejero
Rubén Burgos Vargas	Enrique Graue Wiechers	Jorge Meléndez Zajgla	Armando Tovar Palacio
Carlos Campillo Serrano	Rosalinda Guevara	Nahúm Méndez Sánchez	Misael Uribe
Alessandra Carnevale Cantoni	Guerardo Guinto Balanzar	Moisés Mercado Atri	Fermin Valenzuela
Sebastián Carranza Lira	Luis Miguel Gutiérrez Robledo	Miguel Ángel Mercado	Mario Humberto Vargas Becerra
Raúl Carrillo Esper	Ali Halhali Baghdad	Alejandro Mohar Betancourt	Florencia Vargas Vorácková
Edmundo Chávez Cosío	Mauricio Hernández Ávila	Osvaldo M. Mutchinick B.	Juan Carlos Vázquez
Teresa Corona Vázquez	Miguel Herrera Hernández	Humberto Nicolini	Eduardo Vázquez-Vela Sánchez
Ricardo Correa Rotter	Marcia Hiriart Urdanivia	Mario Peláez	Leopoldo Vega Franco
Juan Ramón de la Fuente	José Clemente Ibarra Ponce de León	Carlos Pineda Villaseñor	Ma. Elisa Vega Memije
Camilo de la Fuente Sandoval	Fiacro Jiménez Ponce	Samuel Ponce de León	Juan Verdejo
José Guillermo Domínguez Cherit	Helgi Helene Jung Cook	José Luis Ramírez Arias	Cynthia Villarreal
Judith Domínguez Cherit	Susana Koffman	Ana Cecilia Rodríguez de Romo	Leonardo Viniestra Velázquez
Alfonso Dueñas González	Eduardo Lazcano Ponce	Martha Eugenia Rodríguez Pérez	Niels Wachter Rodarte
M. ^a Teresa Facha García	Ana Elena Lemus	Martín Rosas Peralta	Enrique Wolpert Barraza

EDITORES DE SECCIÓN / SECTION EDITORS

Salud y Derecho

José Ramón Cossío Díaz
Lorena Goslinga Remírez
Rodrigo Montes de Oca Arboleya

Biología Molecular y Medicina

Fabio Salamanca Gómez

Ejercicios Clínico-Patológicos

Jesús Aguirre-García
Manuel de la Llata-Romero
Juan Urrusti-Sanz

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C. / NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE OF MEXICO
MESA DIRECTIVA 2011-2012 / BOARD OF DIRECTORS 2011-2012

PRESIDENTE / PRESIDENT

David Kershenobich Stalnikowitz

VICEPRESIDENTE / VICE-PRESIDENT

Enrique Ruelas Barajas

SECRETARIO GENERAL / GENERAL SECRETARY

Enrique Graue Wiechers

TESORERO / TREASURER

Javier Mancilla Ramírez

SECRETARIO ADJUNTO / ASSISTANT SECRETARY

Francisco P. Navarro Reynoso

Gaceta Médica de México, órgano oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C., es uno de los medios de difusión científica de la Corporación. Todo el material científico publicado en Gaceta queda protegido por derechos de autor. Gaceta Médica de México no es responsable de la información y opiniones de los autores. Toda correspondencia deberá ser dirigida al Editor, Dr. Alfredo Ulloa-Aguirre, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque «B», Avenida Cuauhtémoc N.º 330, México, D.F., C.P. 06725, México.

Precio de suscripción (6 números) \$ 450.00; US \$ 100.00 extranjeros particulares; US \$ 150.00 instituciones extranjeras. Estudiantes con credencial escolar actualizada, 50% de descuento. Las remesas deberán hacerse a nombre de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C. y enviadas a la Oficina Editorial. Toda correspondencia con asuntos editoriales deberá ser dirigida a la Oficina Editorial. Certificado de Licitud de Título N.º 864; Certificado de Licitud de Contenido N.º 509, expedidos por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas. Tiraje de 2,000 ejemplares. Publicación autorizada como correspondencia de 2.ª clase por la Dirección General de Correos, con fecha de 6 de febrero de 1981. Registro DGC 0010181. Características 228421122. Tel. 5578 2044, Fax. 5578 4271.

© 2012 GACETA MÉDICA DE MÉXICO
© 2012 de la presente edición P. Permanyer

Publicación bimestral elaborada por la Oficina Editorial de Gaceta Médica de México.

Gaceta Médica de México is the official journal of the Academia Nacional de Medicina de México, A.C. (National Academy of Medicine of Mexico). The scientific material published in Gaceta is protected by copyright. Gaceta Médica de México does not hold itself responsibility for any statements made by its contributors. Mail should be sent to the Editor, Dr. Alfredo Ulloa-Aguirre, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque «B», Avenida Cuauhtémoc No. 330, México, D.F., C.P. 06725, México.

Yearly subscriptions (six numbers): Mex. Cy. \$450.00; foreign subscribers U.S. Cy. \$ 100.00; foreign institutions U.S. Cy. \$ 150.00. Subscription fees (checks only) should be payable to Academia Nacional de Medicina A.C. and sent to the Editorial Office. Degree Legality Certification Number 864 Certification Legality Contents Number 509, Issued by the Evaluating Commission of Publications and Illustrated Journals. Edition of 2,000 copies. Authorized as a second class mail by the Dirección General de Correos (General Post Office) in February 6, 1981. Register DGC 00101, Characteristics 228421122. Tel. 5578 2044, Fax 5578 4271.

© 2012 GACETA MÉDICA DE MÉXICO
© 2012 current edition P. Permanyer

Bimonthly publication edited by the editorial office of Gaceta Médica de México.



PUBLICACIONES PERMANYER

www.permanyer.com

Mallorca, 310 - 08037 Barcelona, España

Tel.: +34 93 207 59 20

Fax: +34 93 457 66 42

Contacto en México: mexico@permanyer.com



Reservados todos los derechos.

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)



Ref. 904AX124



Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 148 - N.º 4

| Julio - Agosto 2012

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Contenido

Artículos Originales

- Consejo Mexicano de Médicos Anatomopatólogos: su examen de microscopia, antes y después de su digitalización** 333
Alicia Rodríguez Velasco, Rodolfo Rafael Rodríguez Jurado, Leonora Chávez Mercado, Norma Ofelia Uribe-Urbe, José Rafael Peñavera Hernández, Juan Soriano Rosas, Pablo Ramírez Mendoza, Rosa María Vicuña González, Horacio Decanini Arcaute, Jorge Platt García, Antonio Franco Topete y Teodoro Gurrola Morales
- Cáncer de mama metaplásico: descripción de factores clínicos** 339
Salim Abraham Barquet Muñoz, Silvia Patricia Villarreal Colín, David Francisco Cantú de León, Hugo Alfredo Rangel Nava, Rogelio Armando Lozano Galván, Ricardo Alberto López Narváez y Daniella Gómez Pué
- Tendencia de mortalidad por quemaduras en México, 1979-2009** 349
María de Jesús Orozco-Valerio, Rodolfo Ariel Miranda-Altamirano, Ana Cecilia Méndez Magaña y Alfredo Celis
- Evaluación de lesiones focales neoplásicas pancreáticas por tomografía computarizada multidetector** 358
Gaspar Alberto Motta Ramírez, Alberto Emilio Morató López, Jorge Valenzuela Tamaris y Federico Armando Castillo González

Artículos de Revisión

- Lupus eritematoso sistémico (LES): genómica de la enfermedad** 371
Rafael Velázquez-Cruz, Silvia Jiménez-Morales, Julián Ramírez-Bello, Irma Aguilar-Delfín, Guadalupe Salas-Martínez, Vicente Baca Ruiz y Lorena Orozco Orozco
- Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad** 381
Juan Manuel Guzmán-Flores y Sergio López-Briones

Artículo Especial

- La salud en México: antiguos y nacientes desafíos. Un examen actualizado** 390
José Narro Robles y Carolina Zepeda Tena

Caso Clínico

- Eritema multiforme bucal, un padecimiento a considerar en el diagnóstico diferencial de enfermedades vesiculoampollares crónicas y recurrentes. A propósito de un caso** 400
Aleja Mancheno-Valencia, María Elisa Vega-Memije, Sonia Toussaint-Caire, Eduwiges Martínez-Luna, Marisol Díaz-Lozano, Iris Galván-Martínez, Gylari Calderón-Pacheco y Adalberto Mosqueda-Taylor

Salud y Derecho

- Derechos fundamentales innominados como parte de las garantías del derecho a la salud. El caso colombiano** 406
Martha Cecilia Paz

Historia y Filosofía de la Medicina

- Los cinco testamentos de Francisco Xavier Balmis** 411
José Tuells y José Luis Duro Torrijos

Carta al Editor

- Síndrome de Yunis-Varon** 419
Jorge Román Corona Rivera



Gaceta Médica de México

Official journal of the National Academy of Medicine of Mexico, A.C.

Volume 148 - No. 4

| July - August 2012

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Content

Original Articles

- The Mexican Board of Pathology: microscopy examination before and after digital microscopy** 333
Alicia Rodríguez Velasco, Rodolfo Rafael Rodríguez Jurado, Leonora Chávez Mercado, Norma Ofelia Uribe-Urbe, José Rafael Peñavera Hernández, Juan Soriano Rosas, Pablo Ramírez Mendoza, Rosa María Vicuña González, Horacio Decanini Arcaute, Jorge Platt García, Antonio Franco Topete y Teodoro Gurrola Morales
- Metaplastic breast cancer: Clinical factors** 339
Salim Abraham Barquet Muñoz, Silvia Patricia Villarreal Colín, David Francisco Cantú de León, Hugo Alfredo Rangel Nava, Rogelio Armando Lozano Galván, Ricardo Alberto López Narváez y Daniella Gómez Pué
- Trends in mortality by burns in Mexico, 1979-2009** 349
María de Jesús Orozco-Valerio, Rodolfo Ariel Miranda-Altamirano, Ana Cecilia Méndez Magaña y Alfredo Celis
- Assessment of neoplastic pancreatic focal injury by multidetector computed tomography** 358
Gaspar Alberto Motta Ramírez, Alberto Emilio Morató López, Jorge Valenzuela Tamaris y Federico Armando Castillo González

Review Article

- Systemic lupus erythematosus: Genomics of the disease** 371
Rafael Velázquez-Cruz, Silvia Jiménez-Morales, Julián Ramírez-Bello, Irma Aguilar-Delfín, Guadalupe Salas-Martínez, Vicente Baca Ruíz y Lorena Orozco Orozco
- Cells of innate and adaptive immunity in type 2 diabetes and obesity** 381
Juan Manuel Guzmán-Flores y Sergio López-Briones

Special Article

- Health in Mexico: old and new challenges. An updated analysis** 390
José Narro Robles y Carolina Zepeda Tena

Clinical Case

- Oral erythema multiforme, an entity to be considered in the differential diagnosis of chronic and recurrent vesiculobullous diseases. A case report** 400
Aleja Mancheno-Valencia, María Elisa Vega-Memije, Sonia Toussaint-Caire, Eduwiges Martínez-Luna, Marisol Díaz-Lozano, Iris Galván-Martínez, Gylari Calderón-Pacheco y Adalberto Mosqueda-Taylor

Health and Law

- Some not constitutionally defined rights which are part of the right to health. The colombian case** 406
Martha Cecilia Paz

History and Philosophy of Medicine

- The five wills of Francisco Xavier Balmis** 411
José Tuells y José Luis Duro Torrijos

Letter to the Editor

- The Yunis-Varon syndrome** 419
Jorge Román Corona Rivera

Consejo Mexicano de Médicos Anatomopatólogos: su examen de microscopía, antes y después de su digitalización

Alicia Rodríguez Velasco*, Rodolfo Rafael Rodríguez Jurado, Leonora Chávez Mercado, Norma Ofelia Uribe-Uribe, José Rafael Peñavera Hernández, Juan Soriano Rosas, Pablo Ramírez Mendoza, Rosa María Vicuña González, Horacio Decanini Arcaute, Jorge Platt García, Antonio Franco Topete y Teodoro Gurrola Morales
Consejo Mexicano de Médicos Anatomopatólogos AC, México D.F.

Resumen

Introducción: El examen del Consejo Mexicano de Médicos Anatomopatólogos (COMMAP) para el proceso de certificación da cuenta de la calidad educativa de los sustentantes formados en sedes disímboles. En 2007 se llevó a cabo la digitalización del mismo. El propósito del presente estudio es investigar si la conversión a laminillas digitalizadas, de la sección de microscopía, repercute en las puntuaciones, comparado con la forma tradicional. **Método:** Las laminillas fueron escaneadas con alta resolución. El microscopio virtual es una computadora estándar con un programa (Aperio Image Scope Viewer) que permite visualizar las laminillas digitalizadas. Con el resultado de la sección de microscopía de los sustentantes que se han presentado durante los últimos 9 años se formaron dos grupos: 1) los que no hicieron examen digitalizado, y 2) los que lo hicieron. Para compararlos se utilizaron la T de Student y la U de Mann-Whitney. **Resultados:** De 461 resultados 240 fueron del grupo 1 y 221 del 2. Los promedios, en una escala de 0-10, fueron de 6.6 y 6.8, respectivamente ($p > 0.6$ y > 0.5). Las puntuaciones mínima y máxima fueron semejantes en cada grupo. **Conclusiones:** El examen de microscopía digitalizado para el proceso de certificación del COMMAP no muestra diferencias con respecto al convencional, y evalúa lo que se pretende sin que el proceso de computarización del mismo intervenga en ello.

PALABRAS CLAVE: Tabla de anatomía patológica. Examen del Consejo. Microscopía virtual. COMMAP. Educación médica. Interpretación de imágenes. Asistencia por computadora.

Abstract

Introduction: The examination carried out by the COMMAP for the certification process assessed pathologist formed in dissimilar institutions. In 2007 COMMAP's governing body in turn, decided to digitize it. The purpose of this study is to investigate whether the conversion to virtual slides in the microscopy section, compared with the traditional have had an impact on the scores of the candidates. **Method:** The slides were scanned with high resolution. The virtual microscope is a standard computer screen where there is a program (Aperio Scope Image Viewer) that can display the scanned slides. The results of the microscopy section of the past nine years were compared; two groups were formed: 1) those without digitized examination, and 2) with it. The results were compared by Student t-test and Mann-Whitney. **Results:** Of a 461 results 240 belonged to the first group and 221 to the second one. On a scale of 1-10, the average scores were 6.6 and 6.8, respectively ($p > 0.6$ and > 0.5). The minimum and maximum scores were also similar in each group. **Conclusions:** According to the results, the digitized exam in the COMMAP's certification process shows no difference between the digitized and the conventional versions.

KEY WORDS: Mexican Board of Pathology. Virtual microscopy. COMMAP. Medical education. Image interpretation. Computer assisted analysis.

Correspondencia:

*Alicia Rodríguez Velasco
Consejo Mexicano de Médicos Anatomopatólogos AC
Zacatecas, 230, Despacho 606
Col. Roma, C.P. 06700, México, D.F.
E-mail: info@commap.org.mx; alirove0101@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 22-03-2012

Fecha de aceptación: 30-05-2012

Introducción

En la primera década del siglo pasado, después del conocido «reporte Flexner», se establecieron muchos de los estándares de educación médica que prevalecen hasta nuestros días^{1,2}. En 1936, con base en las recomendaciones de dicho reporte, en EE.UU. se conformó el *American Board of Pathology*, y la estructura de su examen es el referente más cercano a lo que es el formato de examen que se aplica en el COMMAP A.C. desde 1964.

El COMMAP fue el primer consejo de especialidades médicas en conformarse en México³, en 1963, y ha certificado, de agosto de 1964 - febrero de 2011, a 1,294 anatomopatólogos, que han decidido certificarse. Su propósito es el de dar cuenta de la calidad educativa de los egresados de sedes disímboles. El examen del consejo se ha llevado a cabo en 62 ocasiones (desde 2004 se lleva a cabo dos veces al año, en febrero y agosto), 55 con formato en papel, lápiz, laminillas y un microscopio óptico ordinario, y los últimos siete de manera computarizada.

Desde hace más de dos décadas el examen del COMMAP está construido con seis instrumentos que evalúan las siguientes aptitudes: a) conocimiento teórico básico de la especialidad; b) aptitud para el reconocimiento de lesiones macroscópicas; c) aptitud para el diagnóstico citopatológico; d) aptitud para el diagnóstico transoperatorio; e) aptitud para la identificación de técnicas especiales, y f) la aptitud para el diagnóstico microscópico. Cada sección del examen tiene un peso ponderal diferente, a saber: 0.15, 0.15, 0.20, 0.05, 0.10 y 0.35, respectivamente. Los cuestionarios para evaluar las primeras cinco aptitudes, desde hace más de 25 años, están estructurados con preguntas de opción múltiple, tipo uno de cinco, mientras que el último se llevaba a cabo con 50 casos, cada uno integrado por un resumen clínico breve y su laminilla correspondiente. Para esta sección la respuesta esperada es el diagnóstico conciso de cada caso. Antes de 2008 el examen total constaba de 395 preguntas y se llevaba a cabo en 2 días consecutivos. El examen estaba limitado, por cuestiones de factibilidad a recibir, como máximo, a 50 sustentantes.

Debido, en primer lugar, a la solicitud del Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas (CONACEM), y por otro lado, a que en la fecha del primer examen anual aumentó a más de 50 la solicitud de sustentantes y es difícil conseguir

espacios adecuados (bien iluminados y cómodos), que además cuenten con el número de microscopios suficientes y que cada uno de éstos se encuentre en perfecto estado; además, que en la patología quirúrgica actual un buen número de lesiones se obtienen por medio de biopsias pequeñas (mama, próstata, tubo digestivo, riñón, etc.), no es factible tener, cuando menos, 25 o más recortes y garantizar que todos los sustentantes vean una lesión de la misma manera. El cuerpo directivo, en turno, del COMMAP consideró que era posible convertir el examen, hasta entonces basado en papel, lápiz, laminillas y un microscopio convencional, en un examen digital o basado en computadora (EBC), y llevó a cabo la transformación digital del mismo. Se conservó la estructura y contenido del examen, con excepción de que la sección de examen teórico se redujo de 200 a 100 preguntas. También se ha mantenido el mismo orden de aplicación de las diferentes secciones. Así, se considera que con ambos formatos se evalúa exactamente lo mismo, lo único que cambia es la forma de hacerlo. Para facilitar el evento para quienes llegan de los estados a la capital del país a presentar el examen se redujo de 2 a 1 los días de presentación.

El propósito del presente estudio es el de dar a conocer el impacto de la digitalización de la sección de microscopía (laminillas virtuales) en el examen de certificación que aplica el COMMAP. Específicamente, se quiere saber si ello repercute de alguna manera en el rendimiento (puntuaciones) de los sustentantes. Los sustentantes que han presentado la versión digitalizada del examen no reciben entrenamiento para el uso del microscopio virtual.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, comparativo y analítico. El primer examen digitalizado del COMMAP se aplicó en febrero de 2008. El proceso de digitalización se llevó, aproximadamente, en el lapso de 1 año (2007). El examen consta de seis secciones; todas con excepción del teórico están conformadas con fotografías de casos reales, a saber: 1) teórico, conformado por 100 preguntas; 2) citopatología, consta de 35 casos (preguntas); 3) macroscopía, integrada por 50; 4) técnicas especiales, también con 35 casos; 5) transoperatorio, con 25 preguntas relacionadas con 10 casos, y 6) la sección de microscopía tiene 50 laminillas. En todas ellas hay preguntas de opción múltiple del tipo uno de cinco, excepto en el de microscopía. Los casos son representativos de la



Figura 1. Programa, de Aperio (Aperio Image Scope Viewer), que permite visualizar la laminilla digitalizada como si se estuviera viendo en un microscopio. En la parte superior izquierda del cuadro está el zoom que permite acercarse hasta 40 X. En la esquina superior derecha se encuentra el mapa donde se ubica la posición del cursor sobre la laminilla digitalizada.

patología general más frecuente. Las imágenes digitales para las secciones 2-5 fueron creadas escaneando y editando las mismas fotografías (transparencias) que se tenían en el formato de papel y lápiz del examen.

El examen digitalizado se entrega a una compañía que se encarga de subirlo a la red con un programa que permite a todos los sustentantes tener acceso a él simultáneamente. Las preguntas no están numeradas y aparecen en cada computadora, aleatoriamente, en orden diferente, así como las opciones de respuesta, mismas que no están identificadas, como: a, b, c, d y e, porque su orden de presentación en la lista cambia en cada examen, e inclusive puede cambiar en un mismo examen debido a que mientras no se cierre (termine) se puede regresar a una misma preguntas varias veces. Las puntuaciones de cada una de las secciones se obtienen inmediatamente al final de cada una de ellas, con excepción de la sección de microscopia, la cual aún es calificada una por una. De cada una de las primeras cinco secciones la compañía entrega un análisis estadístico de los resultados.

Digitalización de la laminillas

Para la sección de microscopia se enviaron 76 laminillas a una compañía especializada (Aperio) para su

digitalización en alta resolución. Las laminillas virtuales tienen un peso digital que varía de 6,511 a 2,510,845 kb. Dichas laminillas se cargan en el disco duro de cada una de las computadoras que utilizan los sustentantes, para ser visualizadas en la pantalla de una computadora estándar, por medio del *software Aperio Image Scope Viewer* (Fig. 1) que se baja, en cada una de las computadoras, de la siguiente página web: <http://www.aperio.com/download-imagescope-viewer.asp>. Por separado, se tiene una base de datos que se elaboró en el programa *Acces de Office*, que contiene los datos clínicos necesarios que sirven de orientación para el diagnóstico anatomopatológico final, así como un renglón donde se pide a los sustentantes que anoten de manera concisa su opinión diagnóstica del caso. En cada uno de estos resúmenes se pone una liga (*link*) hacia su laminilla correspondiente, de manera que, al dar *enter* sobre la misma, la puedan visualizar con una resolución de hasta 40 X, que garantiza una imagen satisfactoria para una visualización discriminatoria, como si la estuvieran viendo con un microscopio; se pueden acercar y alejar de manera semejante a cuando se utilizan objetivos diferentes y el espécimen se enfoca automáticamente sin ningún retardo notable (Fig. 2).

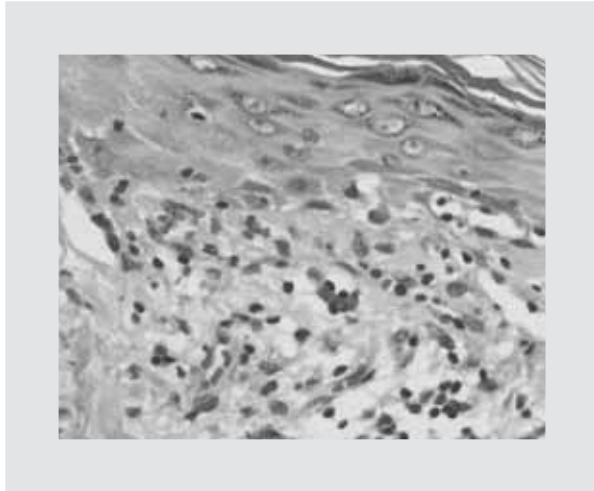


Figura 2. Fotografía tomada con la cámara integrada en el programa de Aperio. El aumento es de 40 X. El foco es automático y la resolución de la lesión es la misma que la de un buen microscopio óptico. Para fines de este trabajo el diagnóstico de la lesión que se muestra es irrelevante.

Población

Para este estudio, de los archivos del COMMAP, se seleccionaron los resultados de la sección de microscopía de todos los sustentantes, tanto aprobados como no aprobados, que han presentado el examen digital de febrero de 2008 - febrero de 2011 (grupo 2), y sus resultados se comparan con los de un número similar de sustentantes que presentaron el examen con microscopios ópticos tradicionales, de 2003-2007 (grupo 1). La puntuación de cada examen, en una escala de 0-10, se obtiene contando el número de aciertos, a partir del diagnóstico correcto de cada caso. Dicha puntuación corresponde al 35% del examen total, por ser la sección más importante del mismo. Al final de la evaluación se pide a cada uno

de los sustentantes su opinión, en general, sobre la estructura de cada prueba.

Análisis estadístico

Se hace un análisis descriptivo de los resultados. Se utilizan T de Student y U de Mann-Whitney para comparar los resultados de ambos grupos.

Resultados

El tiempo de aplicación del examen se redujo de 2 a 1 día y se lleva a cabo en un lugar cómodo. En cuanto al número de sustentantes por año, se encuentra un incremento considerable en el mismo desde que el examen fue digitalizado; pasó de 38 a 84 en un lapso de 4 años.

La tabla 1 muestra los resultados sobresalientes. La mayoría de los sustentantes son patólogos recién egresados. El grupo 1, de 240, es el de los médicos que presentaron su examen de manera tradicional, y el grupo 2, de 221, es el de los que lo hicieron con laminillas digitalizadas. La mediana global para los grupos 1 y 2 fue de 6.6 y 6.8, respectivamente; en ambos grupos es equivalente ($p > 0.6$ y > 0.5 para T de Student y U de Mann-Whitney, respectivamente). La puntuación máxima y mínima para cada grupo también es muy similar.

Más del 95% de los sustentantes del grupo 2 han opinado, con respecto a la sección de microscopía, que el uso del microscopio virtual no es ninguna desventaja.

Discusión

En el campo de la educación, de cualquier disciplina, los EBC han ganado popularidad y su uso se ha

Tabla 1. Puntuaciones por año. También se muestran las puntuaciones mínima y máxima de cada grupo

Año	No digitalizado (n = 240)					Digitalizado (n = 221)				p*/p†
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
n	49	45	48	38	38	43	63	74	84	
Puntuaciones Mediana	6	6.3	6.5	7	7.1	8.3	7.2	6.6	6.7	*0.6/†0.5
Puntuaciones Mínima/máxima			3/9.8					2.6/10		

*T de Student.

†U de Mann-Whitney.

n: número de sustentantes.

Tabla 2. Comparación de algunas de las características de las laminillas de vidrio y de las virtuales

Característica	Laminilla de vidrio	Laminilla virtual
- N.º de juego de laminillas por examen	Uno por sustentante	Una sola para todos
- Más de 50 recortes en lesiones muy pequeñas	No siempre	No necesario
- Presencia de la lesión en cada laminilla	Variable	La misma siempre
- Calidad del corte y la tención	No siempre	Excelente siempre
- Durabilidad de las laminillas	Limitado	Para siempre
- Espacio de almacenaje de las laminillas	Amplio	No perceptible
- Calidad de microscopio	Variable	La misma
- Sitio de presentación del examen	Diferente al del resto	El mismo para todo
- N.º de días para el examen	Mínimo dos	Uno
- Costo	Bajo	Alto

incrementado gradualmente⁴, aunque hay estudios cuyos resultados indican una actitud negativa hacia la evaluación por computadora⁵. Las ventajas de aplicar un EBC, sobre el basado en papel y lápiz, son ampliamente conocidas desde las últimas dos décadas del siglo pasado. Ahora está demostrado que no son sólo las ventajas, a saber: tiempo de reducción del examen, menor posibilidad de que haya filtración de información de la prueba, obtención instantánea de las puntuaciones, más información sobre las características de los instrumentos utilizados, más facilidad para aplicarlo, etc., que ofrece un EBC lo que determina el que se use preferentemente, sino que también está probado que el grado de dificultad de cada pregunta en ambos modos de un mismo examen es equiparable⁶.

Hasta agosto de 2007, para el examen del COMMAP no podía haber más de 50 sustentantes, ya que para la sección de microscopia sólo se podían tener 50 juegos de laminillas. No todos los cortes eran igualmente representativos de la entidad que se pretendía fuera diagnosticada, y una lesión pequeña considerada como útil en el proceso de evaluación no podía ser recortada muchas veces y seguir siendo demostrativa de dicha lesión. El espacio físico con microscopios suficientes y en excelentes condiciones no era posible.

El contar ahora con «laminillas virtuales» en vez de ver las laminillas a través de un microscopio representa un cambio significativo en la forma como los patólogos ven, interpretan y emiten un diagnóstico con dichas laminillas virtuales en el examen de certificación del COMMAP. En la tabla 2 se muestran los beneficios de una laminilla virtual frente a una de vidrio. Los sustentantes no necesitan entrenamiento formal para el manejo del microscopio virtual.

La inversión económica en el proceso de digitalización del examen, particularmente, de las laminillas, es alto, pero se considera que es una inversión que vale la pena en beneficio de los sustentantes y del proceso de mejora continua del examen mismo, ya que el análisis estadístico que se tiene del mismo cada vez que se aplica permite mejorar constantemente sus cualidades.

Para contrastar los resultados obtenidos con los referidos en la literatura se hizo una búsqueda en la red, principalmente en: PubMed, *Education Resources Information Center* (ERIC) y en *Google académico*, con base en el siguiente texto: *computerized versus paper-and-pencil testing methods for medical certification*, y se encontró una sola publicación relacionada, pero nada específico sobre el propósito de este estudio, por lo que consideramos que éste puede llegar a ser un referente para otras investigaciones similares.

En la literatura revisada se encuentran numerosas publicaciones que nos hablan de las muchas ventajas que tiene el utilizar «laminillas virtuales» en los campos de la telepatología y de la educación^{7,8}, sin embargo no se han encontrado estudios, relacionados con el mismo problema de estudio que se plantea en este trabajo, que nos permitan contrastar los resultados aquí observados de una manera más específica. Sin embargo hay estudios en otras disciplinas que demuestran que no hay diferencias en cuanto a las puntuaciones obtenidas cuando se utilizan ambos tipos de examen^{9,10}, situación que también corroboramos en el campo del diagnóstico histopatológico, con dos tipos de laminillas, en un examen de consejo de especialidad médica.

El sistema de microscopio virtual ha sido una solución efectiva al reto de llevar a cabo más de 50 evaluaciones por vez, y lo más importante es que no

causa ningún impacto negativo en el desempeño de los sustentantes. De acuerdo con este estudio, el EBC del COMMAP, en particular para la sección de microscopía, puede ser utilizado, ya que hace evidente que no hay desventaja con respecto al utilizado con papel, lápiz, laminillas y microscopio convencional, por lo que consideramos debe seguirse utilizando, con la certeza de que ofrece sólo ventajas. Además, debe tratarse de digitalizar también el material que se utiliza para las secciones de citopatología y transoperatorio, y de esa manera se acercará más la evaluación a lo que es el trabajo en la vida real de un médico residente de anatomía patológica. Otra ventaja es que se podrá llevar a cabo en las ciudades más importantes de la República, donde hay mayor número de sustentantes, como Distrito Federal, Monterrey y Guadalajara, de manera simultánea, y eso minimizará el gasto que hacen los sustentantes, ya que no tendrán que desplazarse a la Ciudad de México.

Bibliografía

1. Tauber AI. The two faces of medical education: Flexner and Osler revisited. *JR Soc Med.* 1992;85:598-602.
2. Hasbrouck LM. Minorities in medicine: the Flexner report. *JAMA.* 1996;275:1547-8.
3. Fernández DJ. El Consejo Mexicano de Médicos Anatomopatólogos AC. Su inicio, su evolución y su estado actual. En: Pérez TR. *La patología en México.* El Colegio Nacional; p. 87-104.
4. Green BF, Bock RD, Humphreys LG, Linn RL, Reckase MD. Technical guidelines for assessing computerized adaptive testing. *J Educ Measurement.* 1984;21:347-60.
5. Wang S, Jiao H, Young MJ, Brook T, Olson J. Comparability of computer based and paper pencil testing in K-12 reading assessments. A meta analysis of testing mode effects. *Educational and Psychological Measurements.* 2008;68:15-24.
6. Ward TJ, Hooper SR, Hannafin KM. The effect of computerized tests on the performance and attitudes of college students. *J Educational Computing Research.* 1989;5:327-33.
7. Harris T, Leaven T, Heidger P, Kreiter C, Duncan J, Dick F. Comparison of a virtual microscope laboratory to a regular microscope laboratory for teaching histology. *The Anatomical Record (New Anat).* 2001;265:10-4.
8. Kayser K, Radziszowski D, Bzdyl P, Sommer R, Kayser G. Digitized pathology: theory and experiences in automated tissue-based virtual diagnosis. *Romanian J Morphol Embryol.* 2006;47:21-8.
9. Lee G, Weerakoon P. The role of computer-aided assessment in health professional education: a comparison of student performance in computer-based and paper-and-pen multiple-choice tests. *Med Teach.* 2001;23:152-7.
10. Vrabel M. Computerized versus paper-and-pencil testing methods for a nursing certification examination: a review of the literature. *Comput Inform Nurs.* 2004;22:94-8.

Cáncer de mama metaplásico: descripción de factores clínicos

Salim Abraham Barquet Muñoz¹, Silvia Patricia Villarreal Colín², David Francisco Cantú de León^{3*}, Hugo Alfredo Rangel Nava¹, Rogelio Armando Lozano Galván¹, Ricardo Alberto López Narváez⁴ y Daniella Gómez Pué⁵

¹Programa Multicéntrico Tecnológico de Monterrey-SSNL de Ginecología y Obstetricia, Monterrey, NL, México; ²Departamento de Tumores Mamarios, ³Subdirección de Investigación Clínica y ⁴Departamento de Ginecología, Instituto Nacional de Cancerología, SSA, México, D.F.; ⁵Departamento de Ginecología, Instituto Nacional de Perinatología, SSA, México, D.F., México

Resumen

Antecedentes: el cáncer de mama metaplásico (CMM) es poco común, caracterizado por una mezcla histológica heterogénea. **Objetivo:** evaluar características clinicopatológicas en una población con CMM en un centro de referencia. **Material y métodos:** se analizaron retrospectivamente casos diagnosticados con CMM de la base de datos del Instituto Nacional de Cancerología de México (INCAN) de 2005-2011. Se hizo un análisis univariado de variables clínicas y su impacto en el periodo libre de enfermedad (PLE) y sobrevida global (SG). **Resultados:** se identificaron los expedientes de 20 pacientes. La edad media fue 49.5 (33-75). Hubo seis pacientes (30%) con etapas clínicas I-II y 14 (30%) III-IV. La SG a 3 años fue de 52.1%. Pacientes menores de 40 años tuvieron una SG 32.8 meses frente a igual o mayores de 40 años de 17.8 ($p = 0.097$). La SG en etapa I-II fue 13.5 meses frente a 23.3 en III-IV ($p = 0.99$). Aquellas que recibieron neoadyuvancia tuvieron una SG de 26.57 meses frente a 14.36 las que no ($p = 0.54$). Las que recibieron adyuvancia tuvieron una SG de 31.2 meses frente a 11.15 en las que no ($p = 0.036$). **Conclusiones:** el CMM tiene un mal pronóstico, sin embargo, edad menor 40 años con positividad para receptores hormonales, así como terapia adyuvante parecen ser factores que influyen en la SG y PLE.

PALABRA CLAVE: Cáncer de mama metaplásico.

Abstract

Background: metaplastic breast carcinoma (MBC) is uncommon, characterized by a heterogeneous mixture of histologic characteristics. **Objective:** evaluate clinical and pathological characteristics in a population of patients with MBC in a reference center. **Materials and methods:** retrospective analysis of cases diagnosed with MBC at INCAN database from 2005-2011 was performed. Univariate assessment of clinical variables and their impact on disease free survival (DFS) and overall survival (OS) were evaluated. **Results:** the records of 20 patients were identified. Median age was 49.5 (range: 33-75). Clinical stages at diagnosis were 6 I-II (30%) and 14 III-IV (70%). Three year OS was 52.1%. Patients < 40 years had an OS of 32.8 months vs. ≥ 40 years of 17.8 ($p = 0.097$). OS in stage I-II was 13.5 months vs. 23.3 months in III-IV ($p = 0.99$). Those who received neoadjuvant therapy had an OS of 26.57 vs. 14.36 in those who did not ($p = 0.54$). Those who received adjuvant therapy had an OS of 31.2 months vs. 11.15 in those who did not ($p = 0.036$). **Conclusions:** MBC has bad prognosis, nevertheless, age < 40 years and hormone receptor positivity, as well as adjuvant treatment seems to be factors that have an influence OS.

KEY WORDS: Metaplastic breast carcinoma.

Correspondencia:

*David Francisco Cantú de León
Subdirección de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Cancerología de México
Avda. San Fernando, 22
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F.
E-mail: dcantude@yahoo.com

Fecha de recepción en versión modificada: 18-06-2012

Fecha de aceptación: 13-07-2012

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud, en 2008 el cáncer de mama ocupó el primer lugar en la mujer mexicana, con una incidencia de 21.2% y una mortalidad anual de 5,217 casos¹. El 85% de los casos corresponde a los tipos histológicos ductal y lobulillar; el 15% restante lo conforman otros tipos de cáncer de mama con diferenciación específica, entre los que se incluye el carcinoma metaplásico². De todos los tipos de cáncer de mama diagnosticados anualmente, el carcinoma metaplásico representa de 0.25-1%, y su prevalencia es escasa, llegando a reportarse del 1-5% de todos los cánceres de mama³⁻⁷.

El término carcinoma metaplásico fue introducido por primera vez por Huvos, et al. en 1973⁸. Se caracteriza por tener una mezcla heterogénea de adenocarcinoma con componentes fusocelulares, mesenquimatoso u otros componentes epiteliales como carcinoma epidermoide^{4,9-11}.

Tratando de tener un pronóstico más exacto, se han realizado varias clasificaciones; sin embargo, hasta ahora no se tiene ninguna universalmente aceptada^{5,10,12-18}. Generalmente, se manifiesta en paciente jóvenes, no muestra un patrón característico en los estudios de imagen, tiene un crecimiento rápido, y requiere estudios de inmunohistoquímica para un adecuado diagnóstico histopatológico^{4,6,7,9,19}.

El cáncer de mama metaplásico es una neoplasia caracterizada por ser del grupo de triple marcador negativo (receptor de estrógeno [RE], receptor de progesterona [RP] y ERB-2), limitando el uso de terapia hormonal en este tipo de cáncer, dando así mismo un peor pronóstico a las pacientes^{10,19-22}. Tradicionalmente, se trata de igual forma que los otros tipos de cáncer de mama debido a que no hay un consenso establecido para su tratamiento específico^{11,20}. Tanto la cirugía como la radioterapia desempeñan un papel crítico para el control local de la enfermedad^{3,12,23}. Se ha reportado el uso de quimioterapia sistémica con resultados no muy alentadores, tanto en la terapia neoadyuvante como en la adyuvancia de forma convencional^{4,24-27}.

Existen reportes donde se compara el pronóstico del carcinoma metaplásico con otros tipos histológicos de cáncer de mama. Según Okada, et al., el carcinoma metaplásico de mama tiene un potencial biológico maligno mayor que el carcinoma ductal invasor y que el carcinoma lobulillar invasor²¹.

El objetivo de este estudio es evaluar los factores asociados al pronóstico en pacientes con cáncer de

mama metaplásico en el INCAN a través de las características clínicas y patológicas.

Material y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de enero de 2005 a enero de 2011, en el cual se revisaron los informes de patología de las pacientes atendidas por cáncer mamario en el INCAN, identificándose aquellas con el diagnóstico de carcinoma metaplásico de la mama.

Se localizaron los expedientes clínicos de todas las pacientes y se obtuvieron las siguientes variables: edad, tabaquismo, gestas, menopausia, tamaño de tumor, la presencia de ganglios linfáticos, la presencia de metástasis a distancia, estadio clínico, la presencia de receptores hormonales, uso de terapia neoadyuvante, tipo de mastectomía realizada, uso de terapia adyuvante, PLE y el estatus actual para cada una de las pacientes.

Se excluyeron las pacientes que no recibieron tratamiento, que no tuvieran completo su expediente y los varones con este diagnóstico. La información de cada paciente fue clasificada y recopilada en una base de datos diseñada específicamente para el propósito del estudio. Se procedió a realizar estadística descriptiva para las variables demográficas. Se realizó estratificación por edad en pacientes menores de 40 años e igual o mayores de 40 años, estadios clínicos I y II así como III y IV.

Se realizó estadística inferencial comparando las diferentes variables en relación con el PLE y la SG utilizando curvas de supervivencia calculadas mediante el método de Kaplan-Meier; las curvas se compararon utilizando la prueba de *log-rank*. La significancia estadística se definió con valor p inferior a 0.05. Se usó el programa XLSTAT® versión 2011.4 (2011, Addinsoft SARL).

Resultados

De un total de 2,802 pacientes obtenidos del archivo del Departamento de Tumores Mamarios del INCAN, se identificaron 32 expedientes con el diagnóstico de cáncer de mama metaplásico, de los cuales se excluyeron 12 por tener expedientes incompletos, que fueran varones o que no recibieron tratamiento. En total, se incluyeron 20 pacientes que cumplían con los criterios para ser evaluados. El rango de edad de las pacientes fue de 33-75 años (media 49.5 años). El 10% de las pacientes eran fumadoras y 75% fueron peri o menopáusicas. En cuanto al tamaño del tumor,

según la *American Joint Committee of Cancer* (AJCC) (2010), al momento del diagnóstico 7 pacientes (35%) fueron T2, 8 pacientes (40%) fueron T3, y 5 pacientes (25%) T4. Referente a la presencia de ganglios, 5 pacientes (25%) no presentaban ganglios axilares palpables (N0), 7 pacientes (35%) fueron N1, y 8 pacientes (40%) fueron N2. Solo 1 paciente (5%) tuvo metástasis a distancia al momento del diagnóstico. Seis pacientes (30%) presentaron un estadio clínico I o II, y 14 pacientes (70%) III o IV. En lo referente a la presencia de receptores hormonales, 4 pacientes (20%) tuvieron la presencia de al menos un receptor. En la tabla 1, se muestran las características demográficas del grupo de pacientes.

A 11 pacientes se les realizó mastectomía radical modificada tipo Patey, a 3 pacientes mastectomía tipo Madden, y a 4 pacientes mastectomía radical tipo Halsted; en 2 pacientes se realizó únicamente biopsia. En 6 casos recibieron como neoadyuvancia quimioterapia, 5 quimio y radioterapia y 2 solo radioterapia. La adyuvancia consistió en 3 casos solo quimioterapia, 4 casos quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia, 3 solo radioterapia y 10 ningún tipo de tratamiento adyuvante. El tipo de quimioterapia más utilizada fue fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida con paclitaxel; sin embargo, se utilizaron otros tipos como cisplatino, gemcitabina y trastuzumab, dependiendo del periodo histórico en que las pacientes fueron tratadas. El 55% recibió terapia neoadyuvante y el 50% recibió terapia adyuvante (Tabla 1).

El seguimiento promedio fue 18.9 meses (rango 3.2-43.2). Del total de pacientes, 2 (10%) fallecieron por enfermedad tumoral, 9 (45%) estaban vivas sin enfermedad tumoral, y 9 (45%) estaban vivas con actividad tumoral. De estas últimas, 3 pacientes tuvieron persistencia, 2 tuvieron progresión de la enfermedad, 2 recurrencia locoregional y 2 aún no terminaban su tratamiento.

El PLE fue de 27.3% (intervalo de confianza [IC] 95%: 0.07-0.71) a 3 años (Fig. 1). Las pacientes menores de 40 años tuvieron un PLE 22.3 meses, y las de 40 años o más de 14.6 meses ($p = 0.309$, *log-rank*) (Fig. 2). Según el estadio clínico al momento del diagnóstico, las pacientes con cáncer de mama metaplásico con un estadio I o II tuvieron un PLE promedio de 22.4 meses, mientras que las que tuvieron un estadio III o IV tuvieron un PLE promedio de 13.6 meses ($p = 0.340$, *log-rank*) (Fig. 3). Al comparar las pacientes que tuvieron receptores hormonales positivos contra las que no los presentaban, se encontró que el primer grupo tuvo un PLE de 26.7 meses y el segundo grupo de 14.9 meses

($p = 0.221$, *log-rank*) (Fig. 4). Las pacientes que recibieron terapia neoadyuvante tuvieron un PLE promedio de 14.3 meses, en comparación con las que no recibieron terapia neoadyuvante con un PLE promedio de 20.2 meses ($p = 0.513$, *log-rank*) (Fig. 5). Así mismo, el PLE de las pacientes que recibieron terapia adyuvante fue de 24.1 meses, en comparación con las que no recibieron terapia adyuvante, que fue de 5.5 meses ($p = 0.031$, *log-rank*) (Fig. 6).

En el análisis de SG, esta fue de 52.1% (IC 95%: 0.29-0.75) a 3 años (Fig. 1). Cuando se analizaron las pacientes por edad, hubo 6 pacientes (30%) menores de 40 años con una SG de 32.8 meses, y hubo 14 pacientes (70%) de 40 años o más con una SG de 17.8 meses ($p = 0.097$, *log-rank*) (Fig. 2). Según el estadio clínico al momento del diagnóstico, las pacientes con cáncer de mama metaplásico con un estadio I o II fueron 6 (30%), quienes tuvieron una SG promedio de 13.5 meses, en comparación con las pacientes que tuvieron un estadio III o IV, que fueron 14 (70%), con una SG promedio de 23.2 meses ($p = 0.998$, *log-rank*) (Fig. 3). Al comparar las pacientes que tuvieron receptores hormonales positivos contra las que no los presentaban, se encontró que el primer grupo tuvo una SG de 37.8 meses y el segundo grupo de 18.0 meses ($p = 0.060$, *log-rank*) (Fig. 4). Fueron un total de 11 pacientes (55%) que recibieron terapia neoadyuvante con una SG promedio de 26.57 meses, en comparación con las 9 pacientes (45%) que no recibieron terapia neoadyuvante con una SG promedio de 14.36 meses ($p = 0.545$, *log-rank*) (Fig. 5). Por último, hubo un total de 10 pacientes (50%) que recibieron terapia adyuvante con una SG promedio de 31.26 meses, y hubo 10 pacientes (50%) que no recibieron terapia adyuvante con una SG de 11.15 meses ($p = 0.036$, *log-rank*) (Fig. 6).

Discusión

Actualmente el cáncer de mama es la principal neoplasia diagnosticada en México, por lo que cada vez será más común encontrar distintos tipos histológicos del mismo¹. Entre estos tipos histológicos se encontrará el tipo metaplásico. Esta entidad es poco frecuente y, por lo tanto, poco estudiada. En la tabla 2 se incluyen diferentes series que muestran características y desenlaces en pacientes con cáncer de mama metaplásico, incluyendo los resultados de nuestro estudio. Este es el primer estudio en una población mexicana que estudia esta variante histológica tratando de determinar los factores que influyen en el pronóstico de las pacientes con esta enfermedad.

Tabla 1. Características de las 20 pacientes con cáncer de mama metaplásico

	N	%
Edad		
≥ 40 años	14	70%
< 40 años	6	30%
Tumor		
Tx-T1	0	0%
T2	7	35%
T3	8	40%
T4	5	25%
Nódulo		
Nx	0	0%
N0	5	25%
N1	7	35%
N2	8	40%
Metástasis		
Mx	12	60%
M0	7	35%
M1	1	5%
Estadio clínico		
I-II	6	30%
III-IV	14	70%
Triple negativo de receptores hormonales	16	80%
Recibieron terapia neoadyuvante	11	55%
Recibieron terapia adyuvante	10	50%
Estatus actual		
Muerta con enfermedad tumoral	2	10%
Viva con enfermedad tumoral	8	40%
Viva sin enfermedad tumoral	10	50%

N: número de pacientes.

Las 20 pacientes de nuestra serie representaron el 0.7% de las pacientes registradas en la base de datos del Departamento de Tumores Mamarios del INCAN; este resultado concuerda con otros estudios donde este subtipo histológico representa un 0.24-1.35% de los carcinomas de mama^{6,9,11,28}.

La SG a 3 años de nuestro estudio fue de 52.1%, similar a la encontrada por Al Sayed, et al. en 2006 (48% a 3 años); sin embargo, otras series muestran

una SG mayor²³. En un estudio realizado en la Clínica Mayo se encontró que la SG a 3 años fue del 71% (IC 95%: 51-97%) y el PLE a 3 años del 40% (IC 95%: 23-73%)²⁷. En otro estudio de 51 pacientes con cáncer de mama metaplásico, realizado por Lim, et al. en 2006, la SG a 3 años fue de 75.5%, y la supervivencia libre de enfermedad a 3 años de 86.3%²⁸. En el estudio realizado por Gibson, et al., la SG a 5 años fue de 71% (IC 95%: 46-96%), y en el realizado por Tseng fue de 63.3%^{3,4}.

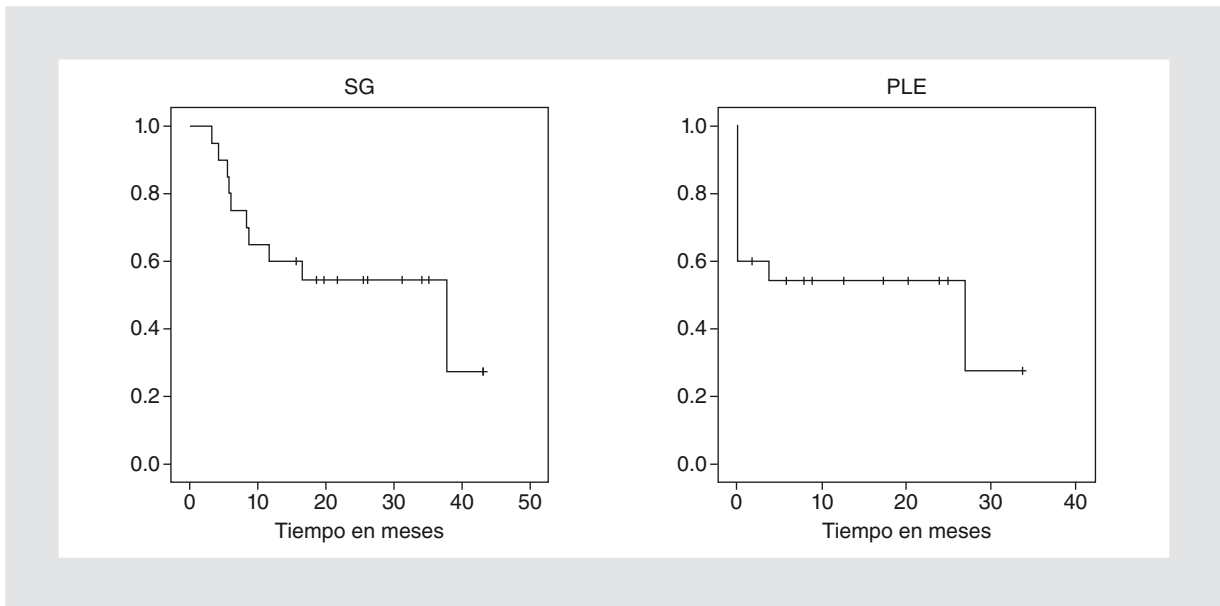


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la SG y PLE en pacientes con cáncer de mama metaplásico.

El PLE fue menor en nuestro estudio, en comparación con otras series, pudiendo estar relacionado con el tamaño de las lesiones al momento del diagnóstico.

Según nuestra serie, se diagnosticaron principalmente etapas AJCC T3 y T4, así como en N1 y N2, encontrando un estadio clínico al diagnóstico más avanzado (estadio III) en contraste con lo reportado por otras series, tal como se observa en la tabla 2,

donde se puede ver que no encontramos pacientes con etapa clínica I. Gibson, et al. encontraron que el estadio más frecuente al momento del diagnóstico fue el II en un 57%⁴. Pezzi, et al. encontraron que es más común encontrar el cáncer de mama metaplásico en una etapa T2 o mayor (70.5%), y que es más común diagnosticar el cáncer de mama metaplásico en estadio II o mayor en comparación con el cáncer de mama

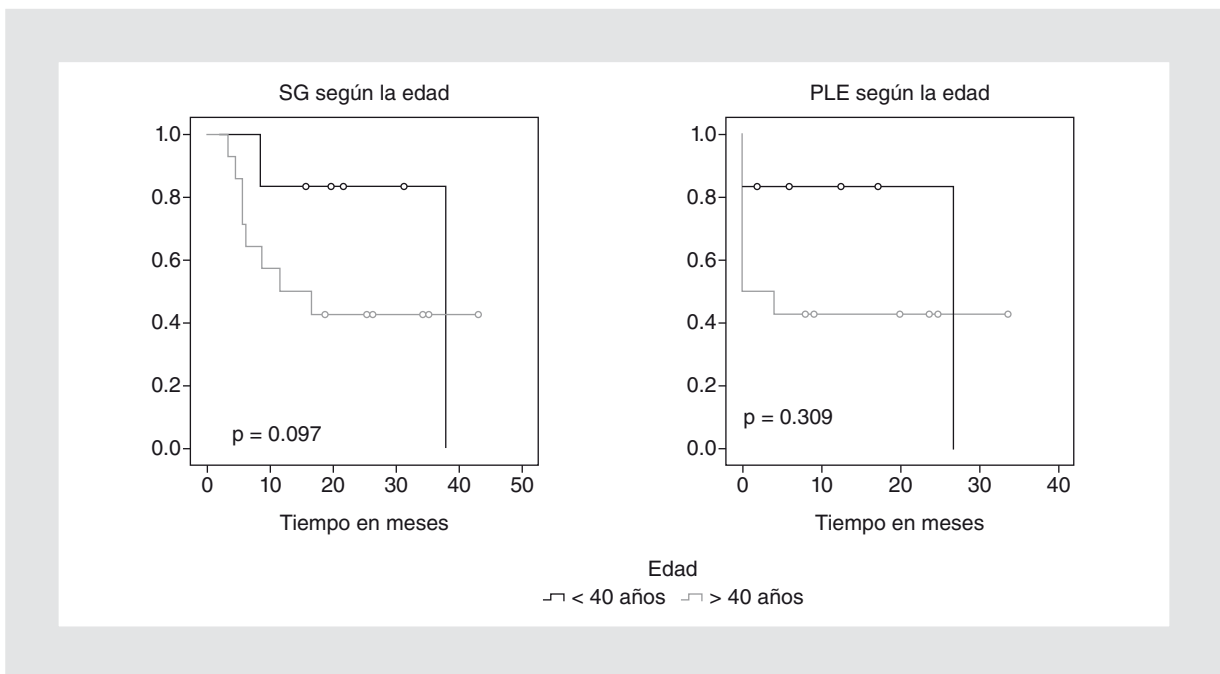


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para SG y PLE según la edad. Se comparó pacientes con 40 años o más contra pacientes menores de 40 años, encontrando una tendencia a mejor SG en pacientes menores de 40 años.

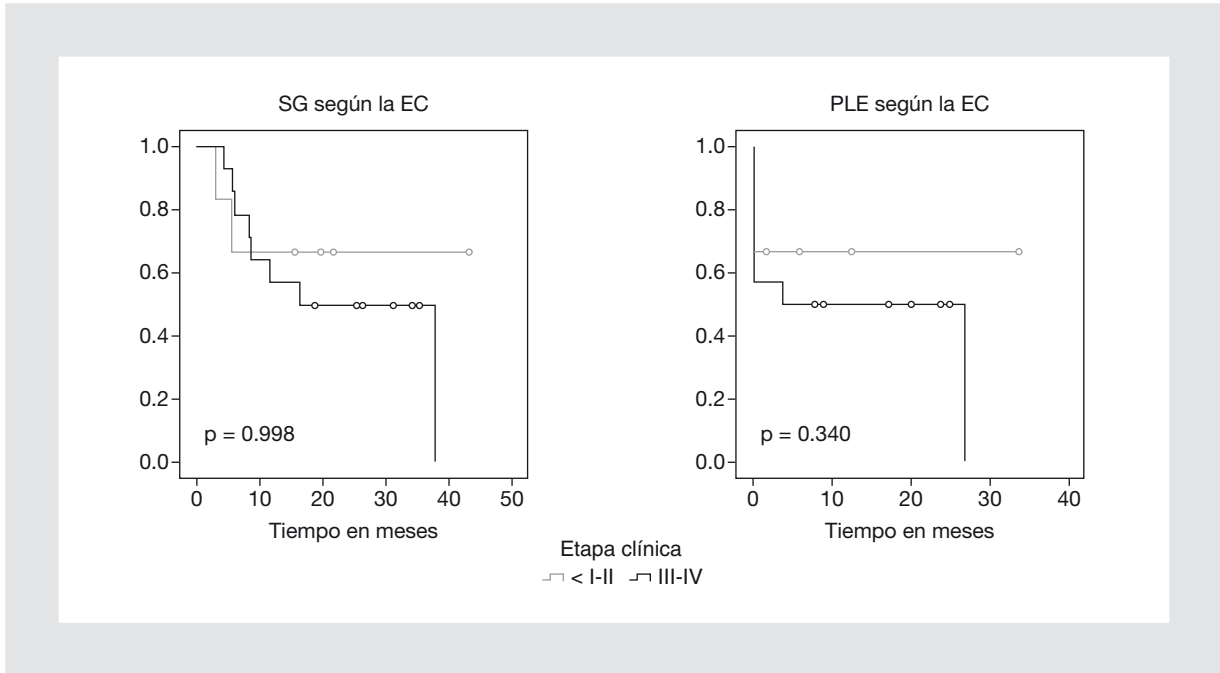


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para SG y PLE según el estadio clínico al diagnóstico. Se compararon pacientes con estadios clínicos I y II contra pacientes con estadios clínicos III y IV sin encontrar una diferencia significativa en la SG y el PLE.

canalicular invasor convencional¹¹. Tseng, et al. encontraron que el 68.7% de las pacientes con cáncer de mama metaplásico se diagnosticaban en etapa mayor o igual a T2³. En la revisión de Chao, et al.,

el estadio al momento del diagnóstico más común fue el II en un 71.4%²⁶. Por lo tanto, que el diagnóstico de nuestras pacientes haya sido en estadios más avanzados podría explicar la menor tasa de supervivencia a

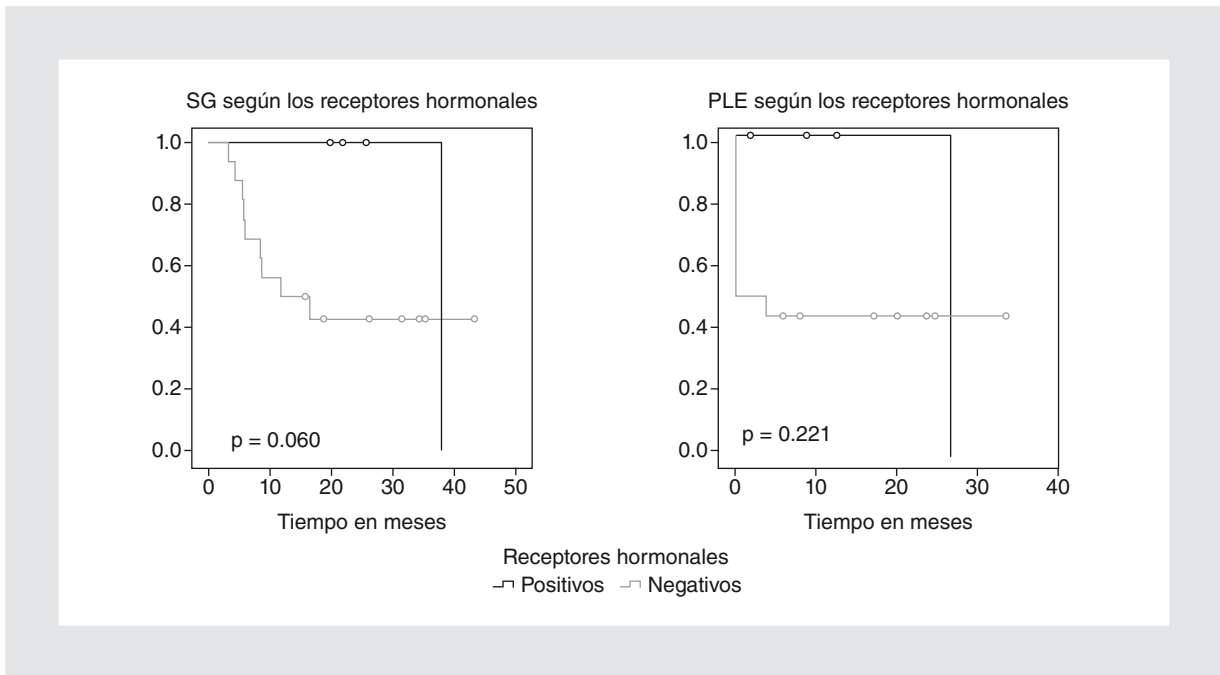


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier para SG y PLE según los receptores hormonales. Se compararon las pacientes que tuvieron la presencia de al menos un receptor hormonal contra las que presentarían triple receptor hormonal negativo, encontrando una tendencia a mejor SG en pacientes con receptores positivos.

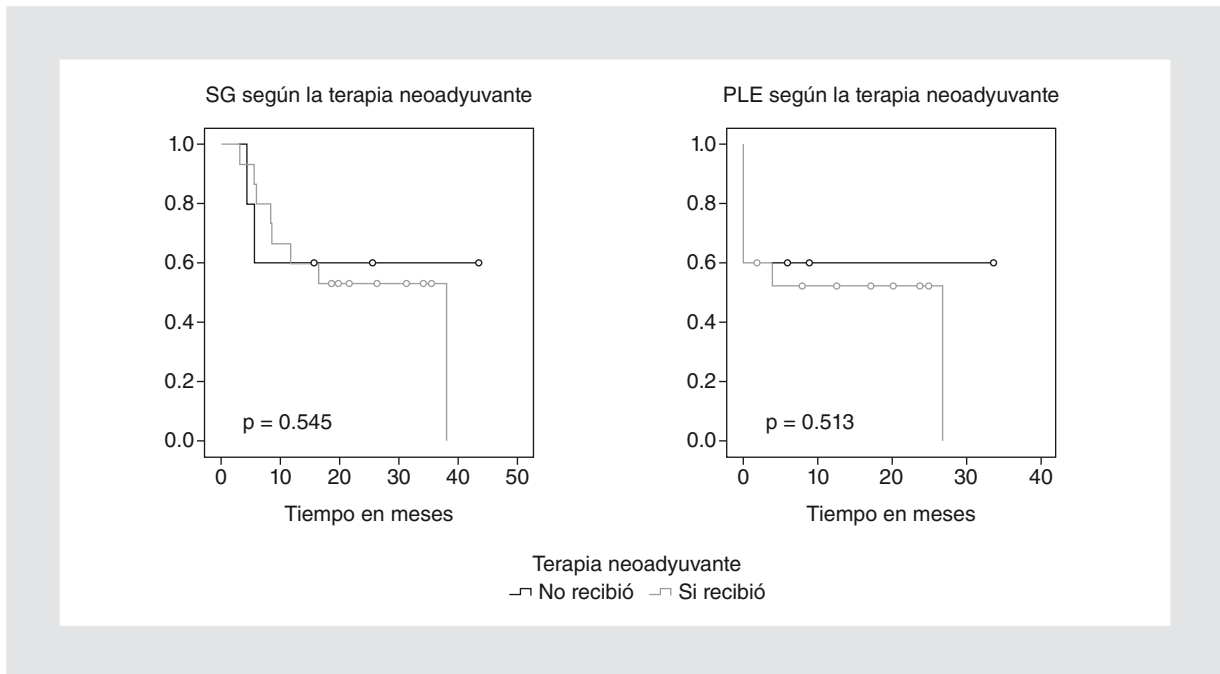


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para SG y PLE según la terapia neoadyuvante. Se compararon las pacientes que recibieron terapia neoadyuvante contra las que no recibieron, sin encontrar una diferencia significativa en ambas.

3 años, comparado con otras series en que el diagnóstico fue en etapas más tempranas.

Chao, et al., en su estudio muestran en el estadio clínico II una mejor SG en comparación con el estadio

más avanzado III y IV ($p = 0.0002$)²⁶. En nuestra serie se observó una sobrevida menor en las pacientes con etapas más tempranas de la enfermedad (13.5 meses en etapa clínica II vs 23.2 meses en etapas clínicas III

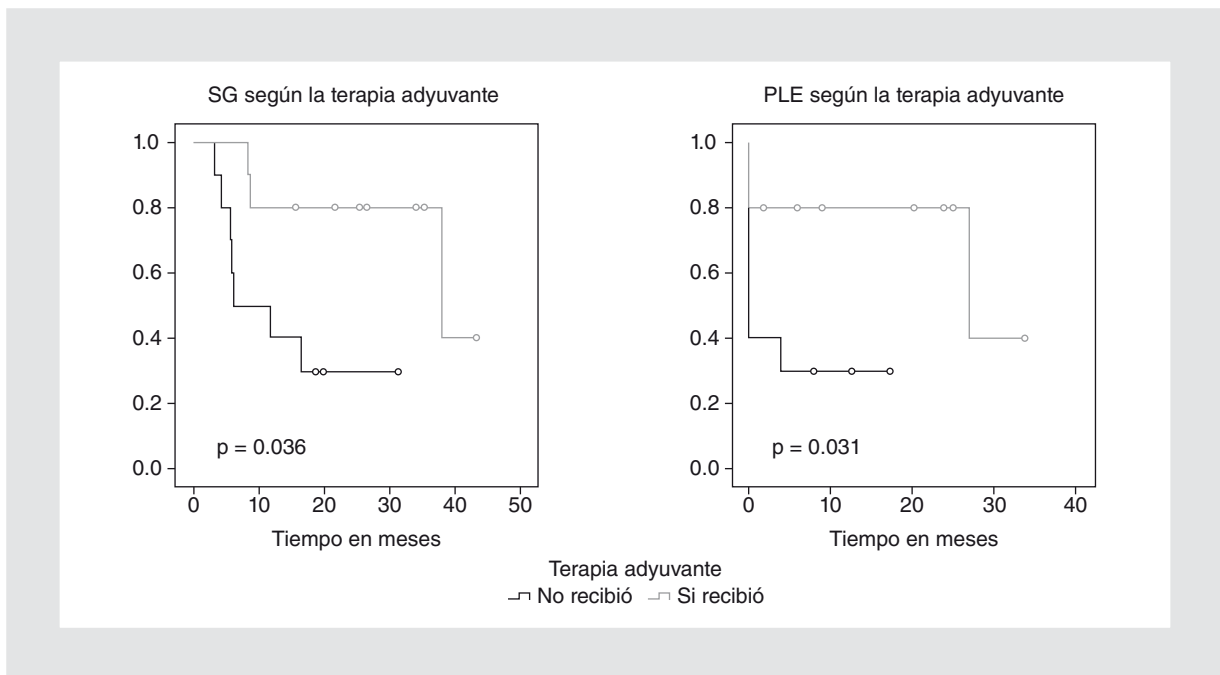


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier para SG y PLE según la terapia adyuvante. Se comparó a las pacientes que recibieron alguna terapia adyuvante contra las que no recibieron, encontrando una mejor SG y mejor PLE estadísticamente significativa en las pacientes que recibieron la terapia adyuvante.

Tabla 2. Series de casos de cáncer de mama metaplásico

Autor	N	Edad	EC (%)	QT/RT (%)	PLE	SG	Seguimiento
Chao (1999) ²⁶	14	50.5	II: 71% III-IV: 28.6%	71/21%	NA	64% a 5 años	4.3 años
Rayson (1999) ²⁷	27	59	NA	48/19%	40% a 3 años	71% a 3 años	1.7 años 52% VSAT
Gibson (2005) ⁴	21	54	I: 14% II: 57% III: 29%	81/57%	42% a 5 años	71% a 5 años	35 meses 44% VSAT
Pezzi (2006) ¹¹	892	61.1	I: 22.3% II: 53% III: 10.5% IV: 4.6% Des: 7.5%	53.4/42.5%	NA	NA	NA
Sayed (2006) ²³	19	48	I: 42% II: 47% III: 11%	47/42%	15% a 3 años	48% a 3 años	≥ 6 meses 47% VSAT 53% MCAT
Dave (2006) ¹²	43	53.6	NA	65/24%	64% a 5 años	72% a 5 años	44.2 meses
Beatty (2006) ⁹	24	54.7	NA	75/92%	84% a 5 años	83% a 5 años	88% VSAT
Lim (2010) ²⁸	51	45.8	I: 15.7% II: 60.7% III: 19.6% IV: 3.9%	76/51%	75.5% a 3 años	86.3% a 3 años	40.8 meses
Okada (2010) ²¹	46	53	I: 24% II: 48% III: 24%	39%/NA	NA	NA	153 meses 33% VCAT 24% MCAT
Jung (2010) ²⁰	35	48.3	I: 17.1% II: 60.0 % III: 8.6% IV: 8.6% Des: 5.7%	88.6/71.4%	41.8% a 5 años	62.8% a 5 años	47.2 meses
Barquet (2011)	20	49.5	II: 30% III: 65% IV: 5%	35/30%*	27.3% a 3 años	52.1% a 3 años	18.9 meses 50% VSAT 40% VCAT 10% MCAT

*Solo terapia adyuvante.

EC: estadio clínico; Des: desconocido; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; NA: no aplica; VSAT: vivo sin actividad tumoral; MCAT: muerto con actividad tumoral; VCAT: vivo con actividad tumoral

y IV), lo cual no es estadísticamente significativo ($p = 0.998$, *log-rank*), pudiendo ser explicado porque la mayoría de las pacientes en esas etapas eran del grupo de triple negativo, además del tamaño reducido de la muestra analizada.

La edad promedio de nuestra población estudiada fue de 49.5 años, hallazgo similar en otras series donde se describe una edad promedio mayor de 40 años^{4-7,9,11,20,23,25-28}. Se observó una tendencia a una mayor SG en las pacientes menores de 40 años en comparación con las igual o mayores de 40 años, sin llegar a ser estadísticamente significativa ($p = 0.097$). Chao, et al. muestran que no hay una diferencia significativa en la SG según la edad; sin embargo, Rayson, et al. refieren que las pacientes de 60 años o más tenían una mejor SG así como un mayor PLE ($p = 0.011$) que las menores de 60 años^{26,27}.

La mayoría de nuestros casos (80%) fueron triple negativo, hallazgo similar en otros estudios. Beatty, et al. encontraron que es menos común encontrar receptores hormonales positivos en pacientes con cáncer de mama metaplásico que en los carcinomas de tipo convencional⁹. Lim, et al. mostraron que 80.4% de las pacientes con cáncer de mama metaplásico eran triple negativo²⁸. En un estudio realizado por Tse, et al., se encontraron RE positivos en un 12%, para progesterona en un 9% positivos y los ERB2 en un 15%¹⁰. En las series realizadas por Okada, et al.²¹, Vela-Chávez, et al.²² y Gilbert, et al.¹⁹, todas las pacientes que tuvieron cáncer de mama metaplásico fueron triple negativo; además, en las realizadas por los dos últimos autores también se encontró una sobreexpresión para receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En nuestro estudio se encontró una tendencia a una mayor supervivencia en las pacientes que poseían al menos un tipo de receptor hormonal (RE, RP o ERB2) positivo con una supervivencia promedio de 37.8 meses, a diferencia de los 18 meses promedio de las pacientes que no poseían ningún receptor hormonal o ERB2, sin llegar a ser significativa esta diferencia ($p = 0.060$); este resultado es similar a lo descrito en otras series. Tanto Pezzi, et al.¹¹ como Jung, et al.²⁰ mostraron que los receptores para estrógenos positivos y los RP positivos fueron menos comunes en el cáncer de mama metaplásico en comparación con el ductal invasor.

Actualmente, el protocolo de manejo para las pacientes con cáncer de mama metaplásico es similar al del resto de los cánceres de mama. Se han realizado pocos estudios en que se evalúe el tipo de cirugía para este tipo de pacientes¹². En nuestra serie, los tipos de cirugía que se realizaron fueron cirugías radicales o

radicales modificadas, tales como mastectomía radical modificada de Patey o de Madden en 14 de nuestras pacientes, y únicamente 4 mastectomías radicales de Halsted. La razón para no realizar cirugía conservadora en nuestro grupo de pacientes fue porque, al momento de ser evaluadas, se consideraron no candidatas por una relación mama-tumor desfavorable. Dave, et al. no encontraron una diferencia significativa en la SG a 5 años en pacientes a quienes se realizó mastectomía radical modificada frente a cirugía conservadora de mama (55 vs 84%; $p = 0.13$), así como en la supervivencia libre de enfermedad (80 vs 89%; $p = 0.58$)¹².

En nuestra serie, la administración de terapia neoadyuvante no mostró ser un factor para elevar la SG promedio ($p = 0.545$), ni el PLE ($p = 0.513$). Según Chen, et al., todas las pacientes que recibieron neoadyuvancia murieron a causa de la enfermedad²⁴.

Nuestras pacientes tuvieron una diferencia significativa ($p = 0.036$) en la SG y en el PLE ($p = 0.031$) a favor del grupo que recibió terapia adyuvante con una mejor supervivencia (31.26 meses) en comparación con el grupo que no recibió terapia adyuvante (11.15 meses). Estos resultados son similares a lo reportado por otros autores. En la serie de 21 pacientes que realizó Gibson, 81% recibieron quimioterapia adyuvante, principalmente una antraciclina con ciclofosfamida; en un seguimiento de 35 meses, el 43% se encontró sin datos de enfermedad local o sistémica⁴. Sin embargo, Chao, et al. muestran que no existe una diferencia significativa en la SG en la aplicación de quimioterapia adyuvante²⁶. Okada encontró que el cáncer de mama metaplásico tiene peor pronóstico independientemente si se recibe terapia adyuvante o neoadyuvante en comparación con el cáncer ductal invasor²¹.

En la serie realizada por Tseng, la supervivencia global a 5 años en las pacientes que recibieron radioterapia fue de 75.9 frente al 69% de las que no recibieron radioterapia. Lo anterior demuestra que la radioterapia mejora la SG y el PLE³.

Algunos de los resultados que obtuvimos en nuestra serie fueron distintos de los observados por otros autores, tales como la diferencia en la supervivencia en los grupos de edad y en los estadios clínicos. La causa de esto puede ser explicado por nuestro tamaño de muestra que es pequeño, así como el corto seguimiento que tuvieron la mayoría de las pacientes. Por último, es conveniente realizar una comparación de los factores clínicos y de tratamiento con los otros tipos de cáncer de mama no metaplásicos más comunes, y de esta forma poder realizar inferencias acerca de los factores pronóstico y las diferencias que pueden existir entre

histologías. En un estudio realizado por Luini, et al. comparando los factores clínicos del cáncer de mama metaplásico frente a los del cáncer de mama intraductal invasor, se encontró que la SG fue significativamente peor ($p < 0.0001$), sin embargo, no se encontró una diferencia significativa en el PLE⁷. En el estudio con más pacientes estudiados realizado por Pezzi, et al. comparando cáncer de mama metaplásico frente a carcinoma intraductal infiltrante, en este último hay mayor probabilidad de encontrar ganglios axilares positivos y receptores hormonales positivos, pero tumores de menor tamaño al momento del diagnóstico en comparación con el cáncer de mama metaplásico¹¹.

El cáncer de mama metaplásico es una entidad poco conocida y estudiada, probablemente por la escasa cantidad de casos diagnosticados. Generalmente, se presenta en pacientes mayores de 40 años, y parece que este factor afecta a la supervivencia. Se diagnostica mayormente en etapas localmente avanzadas, similar a lo que ocurre en otras histologías en nuestro país, siendo, además, en su mayoría, tumores triple negativo. El administrar terapia adyuvante muestra ser un factor que aumenta la SG y el PLE en este grupo de enfermas. Este estudio es el primero que se realiza en una población mexicana, y sirve como un preámbulo para continuar estudiando las características clínicas, de tratamiento y el pronóstico de la enfermedad en nuestra población.

Bibliografía

1. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 [on-line]. [Ingresado el 10 de enero de 2011]. Tomado de <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=484>.
2. Harvey JA. Unusual breast cancers: useful clues to expanding the differential diagnosis. *Radiology*. 2007;242:683-894.
3. Tseng WH, Martínez SR. Metaplastic breast cancer: to radiate or not to radiate? *Ann Surg Oncol*. 2011;18:94-103.
4. Gibson GR, Qian D, Ku JK, Lai LL. Metaplastic breast cancer: clinical features and outcomes. *Am Surg*. 2005;71:725-30.
5. Yamaguchi R, Horii R, Maeda I, et al. Clinicopathologic study of 53 metaplastic breast carcinomas: their elements and prognostic implications. *Hum Pathol*. 2010;41:679-85.
6. Park JM, Han BK, Moon WK, Choe YH, Ahn SH, Gong G. Metaplastic carcinoma of the breast: mammographic and sonographic findings. *J Clin Ultrasound*. 2000;28:179-86.
7. Luini A, Aguilar M, Gatti G, et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101:349-53.
8. Catroppo JF, Lara JF. Metastatic metaplastic carcinoma of the breast (MCB): an uncharacteristic pattern of presentation with clinicopathologic correlation. *Diagn Cytopathol*. 2001;25:285-91.
9. Beatty JD, Atwood M, Tickman R, Reiner M. Metaplastic breast cancer: clinical significance. *Am J Surg*. 2006;191:657-64.
10. Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lui PC, Chaiwun B, Law BK. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol*. 2006;59:1079-83.
11. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, Franko J, Klimberg VS, Bland K. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:166-73.
12. Dave G, Cosmatos H, Do T, Lodin K, Varshney D. Metaplastic carcinoma of the breast: a retrospective review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:771-5.
13. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.
14. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. I. Matrix-producing carcinoma. *Hum Pathol*. 1989;20:628-35.
15. Wargotz ES, Deos PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. *Hum Pathol*. 1989;20:732-40.
16. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. III. Carcinosarcoma. *Cancer*. 1989;64:1490-9.
17. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. *Cancer*. 1990;65:272-6.
18. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. V. Metaplastic carcinoma with osteoclastic giant cells. *Hum Pathol*. 1990;21:1142-50.
19. Gilbert JA, Goetz MP, Reynolds CA, et al. Molecular analysis of metaplastic breast carcinoma: high EGFR copy number via aneusomy. *Mol Cancer Ther*. 2008;7:944-51.
20. Jung SY, Kim HY, Nam BH, et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120:627-37.
21. Okada N, Hasebe T, Iwasaki M, et al. Metaplastic carcinoma of the breast. *Hum Pathol*. 2010;41:960-70.
22. Vela-Chávez TA, Ruvalcaba-Limón E, Pérez-Sánchez VM, Geist B, Naehrig J, Fend F. EGFR analysis in metaplastic carcinoma of the breast. *Eur J Cancer*. 2008;6:86.
23. Al Sayed AD, El Weshi AN, Tulbah AM, Rahal MM, Ezzat AA. Metaplastic carcinoma of the breast clinical presentation, treatment results and prognostic factors. *Acta Oncol*. 2006;45:188-95.
24. Chen IC, Lu YS, Lin CH, Huang CS, Cheng AL. Poor response to systemic chemotherapy in metaplastic carcinoma of breast. *EJC*. 2009;7:289.
25. Hennessy BT, Giordano S, Broglio K, et al. Biphasic metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast. *Ann Oncol*. 2006;17:605-13.
26. Chao TC, Wong CS, Chen MF. Metaplastic carcinoma of the breast. *J Surg Oncol*. 1999;71:220-5.
27. Rayson D, Adjei AA, Suman VJ, Wold LE, Ingle JN. Metaplastic breast cancer: prognosis and response to systemic therapy. *Ann Oncol*. 1999;10:413-9.
28. Lim KH, Oh DY, Chie EK, et al. Metaplastic breast carcinoma: clinicopathologic features and prognosis value of triple negativity. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40:112-8.

Tendencia de mortalidad por quemaduras en México, 1979-2009

María de Jesús Orozco-Valerio¹, Rodolfo Ariel Miranda-Altamirano², Ana Cecilia Méndez Magaña¹ y Alfredo Celis^{1,3*}

¹Departamento de Salud Pública, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal.; ²Unidad de Niños con Quemaduras, Hospital Civil de Guadalajara «Dr. Juan I. Menchaca», Guadalajara, Jal.; ³Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal., México

Resumen

Objetivo: Describir la tendencia de mortalidad por quemaduras en México de 1979-2009. **Material y métodos:** Se estimaron tasas estandarizadas de mortalidad por quemaduras a partir de los datos oficiales de mortalidad en México. Las variables incluidas fueron: edad, sexo, estado y año de la muerte. **Resultados:** De 1979-2009, se registraron 33,333 muertes. Durante este periodo, la mortalidad por esta causa ha disminuido, de 2.32/100,000 en 1979 a 0.72/100,000 en 2007, sin embargo se registra un ligero incremento en 2008 y 2009. En 2005-2009, las tasas más elevadas se presentaron en los estados de Baja California, Chihuahua, Baja California Sur, Sonora y Durango, ubicados en el noroeste de México. El riesgo de morir por esta causa es dos veces mayor en hombres. **Conclusiones:** La mortalidad causada por las quemaduras en México presenta una tendencia descendente en la mayoría de los estados del país, con excepción de la región noroeste, la cual podría estar relacionada con la falta de unidades médicas especializadas en el tratamiento de estas lesiones, deficiencia en cantidad y calidad de las vías terrestres de comunicación y la distancia entre los centros poblacionales y las unidades de atención especializada.

PALABRAS CLAVE: Tendencia. Mortalidad. Quemaduras. Unidades especializadas en quemaduras.

Abstract

Objective: To describe the trends in burn-related mortality rates in Mexico from 1979-2009. **Methods:** Burn-related mortality standardized rates and trends were estimated from official mortality data in Mexico. Variables included were: age, sex, federal state and year of death. **Results:** From 1979-2009, 33,333 burn-related deaths were registered. During this period, the burn-mortality rate decreased, stating from a rate of 2.32/100,000 in 1979 and dropping to 0.72/100,000 in 2007, but in 2008 and 2009 the mortality rates occurred in the states of Baja California, Chihuahua, Baja California Sur, Sonora and Durango, all of these states in the northwest of Mexico. Men were twice as likely as women to die from burns. **Conclusions:** Mortality caused by burns in Mexico presents a descendent tendency in most of the states of the Country, with the exception of the northwest region, which may be related to the lack of specialized units in the treatment of burn distance between the population centers and the specialized attention units.

KEY WORDS: Trend. Mortality. Burns. Burn units.

Correspondencia:

*Alfredo Celis
Departamento de Salud Pública
Universidad de Guadalajara
Sierra Mojada, 950, Edificio N
Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jal.
E-mail: alfredo_celis@yahoo.com

Fecha de recepción: 20-03-2012
Fecha de aceptación: 10-05-2012

Introducción

En marzo de 2009, el Secretario de Salud informó un incremento en la incidencia de quemaduras de 109,479 quemaduras registradas en 2007 a 114,385 en 2008. Las estadísticas de ese año mostraron que un 5% de las quemaduras registradas son severas y 52% ocurren en menores de 15 años. La mayoría de estos lesionados (cuatro de cada cinco menores de 15 años) son menores de 5 años¹.

En México¹, y en algunos otros países^{2,3}, las quemaduras son una de las causas más frecuentes de atención médica en las salas de urgencias. Los niños y los adultos mayores son los grupos más vulnerables de la población. En México, más del 18% de los lesionados hospitalizados no sobrevive, a diferencia del 5.4% reportado en otros países⁴. Por otra parte, si las quemaduras no ocasionan el deceso, éstas pueden producir secuelas graves.

Las quemaduras son un problema de salud pública poco estudiado en México. De hecho, no hay publicaciones que describan la epidemiología de las quemaduras fatales y no fatales. Por lo tanto, en este estudio se pretende describir la mortalidad por quemaduras en México en el periodo de 1979-2009.

Material y métodos

Se utilizaron los datos de los registros de mortalidad en México de 1979-2009. Los datos de mortalidad fueron recogidos y codificados por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), los cuales están disponibles de manera electrónica por el Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS)⁵.

Las causas de muerte por quemaduras identificadas en los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, de acuerdo con la novena revisión en uso durante el periodo de 1979-1997 son E890-E899, E958.1, E968.0 y E988, mismas que engloban a las quemaduras ocasionadas por fuego o flama, y E924, E958.2, E958.7, E961, E968.3, E988.2 y E988.7, las cuales comprenden a las quemaduras ocasionadas por objetos o sustancias calientes⁶. De la décima revisión empleada desde 1998 hasta la fecha, los códigos identificados fueron X00-X09, X76, X97 y Y26 para la exposición por humo, fuego y flama, mientras que X10-X19, X77, X98 y Y27 corresponden al contacto con objetos y sustancias calientes⁷. Las variables incluidas fueron: edad, sexo, entidad federativa y año de registro de la defunción. En este análisis sólo se incluyen los registros donde el individuo sea residente en México.

Las tasas de mortalidad fueron calculadas de acuerdo con el número de muertes ocurridas en un periodo específico de tiempo dividido entre el número de años-persona en este periodo. Para examinar la tendencia de mortalidad, las tasas estandarizadas de mortalidad se basan en la población de 2005 descrita en el Censo General de Población de 2005^{8,9}. Se agrupó la edad en menores de 1 año, 1-4 años, 5-9 años, 10-14 años, 15-19 años, 20-39 años, 40-59 años, 60-69 años, 70-79 años y mayores de 80 años. El denominador fue proyectado linealmente¹⁰ usando los registros poblacionales de los censos generales de población de 1980¹¹, 1990¹² y 2000⁹, además de los conteos generales de población de 1995¹³ y 2005¹⁴. Las poblaciones según índice de marginación municipal en 2005 se tomaron de la publicación del Consejo Nacional de Población¹⁵. Las tendencias fueron analizadas usando modelos de regresión simple y de Prais-Winsten. El nivel de significancia fue definido como $p \leq 0.05$. La descripción gráfica de la mortalidad por estado fue creada utilizando el paquete Epi Map de Epi Info para Windows¹⁶.

Resultados

De 1979-2009 se registraron y codificaron 33,333 defunciones a consecuencia de las quemaduras de manera general (Tabla 1). Durante este periodo, la tasa de mortalidad por quemaduras disminuyó ($\beta = -0.06/100,000$; $p < 0.001$), comenzando con una tasa de 2.32/100,000 en 1979 y un descenso a 0.72/100,000 en 2007, que corresponde a una reducción de la mortalidad de 69.0% (Fig. 1). Sin embargo, en 2008 y 2009 la tasa de mortalidad mostró un ligero incremento.

De acuerdo con el agente que produjo la quemadura, las ocasionadas por fuego/flama mostraron una tendencia decreciente similar a la tendencia observada de manera general ($\beta = -0.06/100,000$; $p < 0.001$). Es decir, inician con una tasa de 2.26/100,000 en 1979 y disminuyen a 0.69/100,000 en 2007 (reducción de 69.5%). Diferente a lo ocurrido en las quemaduras causadas por contacto con objeto o sustancia caliente (también llamadas escaldaduras) que durante el periodo en estudio presentó un ligero incremento de 1979-1990 ($\beta = 0.005/100,000$; $p = 0.004$), mostrando un tasa de 0.06/100,000 en 1979 e incrementándose a 0.12/100,000 en 1990 (incremento del 100%), es en este último año cuando la tendencia alcanza su punto máximo para luego reducirse de forma progresiva hasta 2007, en que la tasa fue de 0.03/100,000 (reducción de 77.8%; $\beta = -0.003/100,000$; $p = 0.0014$).

Al comparar el número de muertes registradas en los quinquenios de 1979-1983 y 2005-2009, los cambios

Tabla 1. Muertes totales causadas por quemaduras. México, 1979-2009

	Códigos CIE-9* (1979-1997)	N	%
Quemaduras por fuego/flama			
No intencional	E890-E899	18,844	80.0
Suicidio	E958.1	118	0.5
Homicidio	E968.0	1,341	5.7
No determinada	E988.1	2,022	8.6
Quemaduras por contacto con objeto o sustancia caliente			
No intencional	E924	1,161	4.9
Suicidio	E958.2, .7	7	0.0
Homicidio	E961, E968.3	46	0.2
No determinada	E988.2, .7	20	0.1
Total 1979-1997		23,559	100.0
	Códigos CIE-10† (1998-2009)	N	%
Quemaduras por fuego/flama			
No intencional	X00-X09	7,739	79.2
Suicidio	X76	91	0.9
Homicidio	X97	791	8.1
No determinada	Y26	691	7.1
Quemaduras por contacto con objeto o sustancia caliente			
No intencional	X10-X19	431	4.4
Suicidio	X77	2	0.0
Homicidio	X98	19	0.2
No determinada	Y27	10	0.1
Total 1998-2009		9,774	100.0

*CIE-9: Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión⁶†CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión⁷.

porcentuales indican una reducción de la mortalidad en todas las entidades federativas (Tabla 2). No obstante, entre los periodos 1992-1996 y 2005-2009 se observaron incrementos de los cambios porcentuales de seis estados: Guerrero (56.5%), Baja California Sur (47.0%), Durango (46.6%), Zacatecas (27.5%), Sinaloa (24.7) y Aguascalientes (3.3%).

Durante el último lustro estudiado (2005-2009) las tasas de mortalidad por quemaduras (estandarizadas) más altas se observaron en los estados de Baja California (1.83/100,000), Chihuahua (1.65/100,000), Baja California Sur (1.46/100,000), Sonora (1.28/100,000) y Durango (1.22/100,000), todos ubicados en la región noroeste del país (Fig. 2).

Con respecto a la temporalidad, las tasas más bajas de mortalidad por quemaduras de 2005-2009 a nivel nacional

ocurrieron en los meses de junio-noviembre; el resto de los meses del año tienen tasas mayores (Fig. 3).

En México, las muertes a consecuencia de quemaduras causadas por fuego/flama fueron más frecuentes en hombres con respecto a las mujeres, con una razón de mortalidad estandarizada (RME) de 2.45, aunque en los menores de 15 años esta RME se aproxima a 1.00. La mortalidad por grupos de edad sugiere que las tasas más elevadas se presentaron en los adultos mayores, afectando principalmente al grupo de hombres mayores de 80 años (8.64/100,000) (Tabla 3). De manera similar, las muertes por quemaduras causadas por contacto con objeto o sustancia caliente fueron más frecuentes en hombres (RME 2.0), sin embargo, la tendencia no fue tan consistente como la mostrada en las causadas por fuego o flama (Tabla 3).

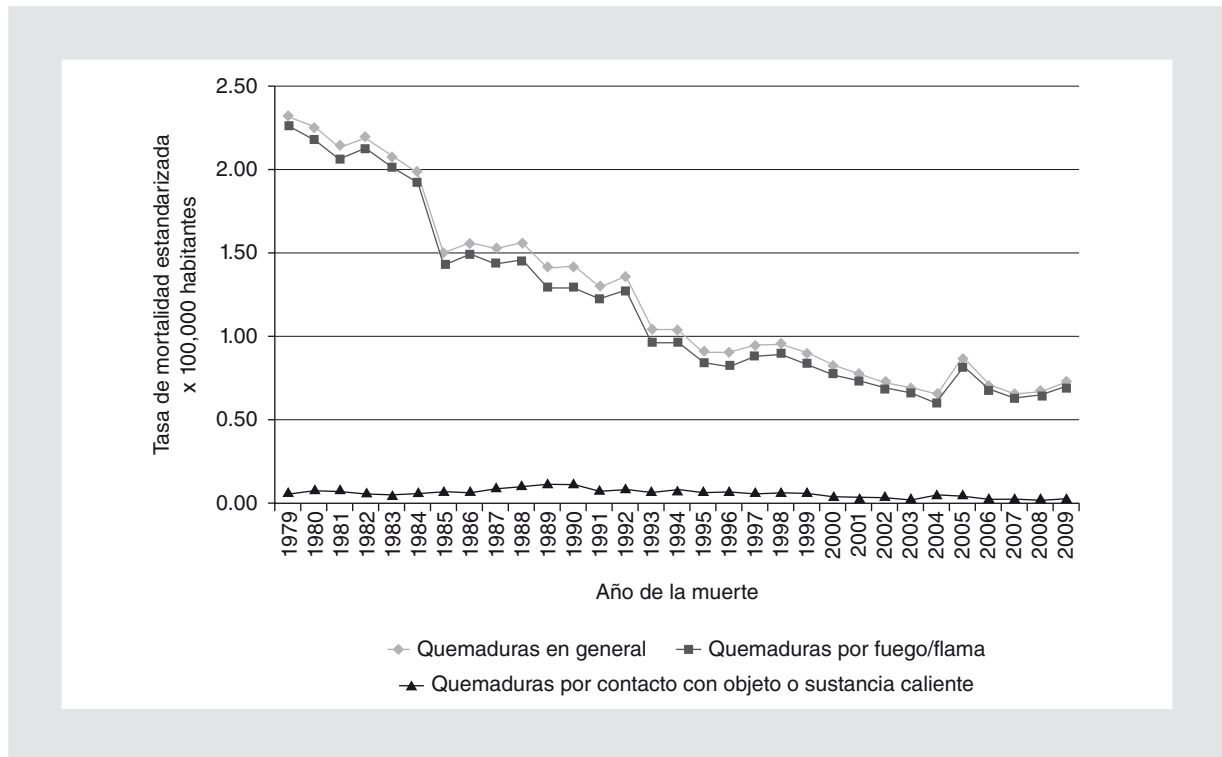


Figura 1. Tendencia de mortalidad estandarizada por quemaduras. México, 1979-2009.

Finalmente, la tabla 4 muestra tasas de mortalidad y razones por tamaño de localidad e índice de marginación municipal de donde eran residentes las personas fallecidas. Según se puede apreciar, el riesgo de morir a consecuencia de las quemaduras no muestra grandes diferencias ni una tendencia definida entre los diferentes tamaños de localidad o índices de marginación municipal.

Discusión

La tasa de mortalidad por quemaduras disminuyó durante el periodo de tiempo estudiado. Esta tendencia fue evidente en todos los estados del país. Sin embargo, en el último periodo se observó un incremento en seis de ellos. La tendencia decreciente fue también observada en ambos sexos en casi todos los grupos de edad. No hay una explicación clara de esta tendencia. Después de realizar una revisión, no encontramos que existiera algún programa nacional o regional de prevención o atención a estas lesiones que explique esta disminución.

La tendencia decreciente de mortalidad ha sido reportada en otros países, por ejemplo, Chile¹⁷, Canadá¹⁸ y EE.UU.¹⁹, aunque el comportamiento de las tendencias por grupo de edad son diferentes. En Chile las

tasas de mortalidad por quemaduras mostraron una disminución significativa en el grupo pediátrico, mientras que en los adultos mayores se mostró un ligero incremento¹⁷. En Canadá, según el reporte de Spinks, et al., se observó una disminución de la mortalidad en menores de 20 años, pero no se reportaron las tasas de mortalidad de otros grupos de edad. Cox, et al. proporcionan datos de la mortalidad por quemaduras en la totalidad de la población para Winsconsin, en EE.UU., también con tendencias descendentes¹⁹. Por otra parte, la tendencia descendente de mortalidad no se observa en Lituania²⁰, donde la tasa de mortalidad general de 1991-2004 se incrementó, aunque se observó una ligera disminución de la mortalidad en menores de 15 años de edad. Cox, et al. son los únicos que intentan explicar las razones por las cuales disminuyen las muertes observadas en EE.UU., las cuales incluyen el uso de detectores de humo, educación para padres, reducción del uso de tabaco y control de la temperatura del agua que sale de las llaves en las viviendas¹⁹.

En México, el número de hombres que murieron a consecuencia de las quemaduras es superior al de mujeres (una razón de 2.0 para objetos o líquidos calientes y 2.35 por fuego/flama). Esta disparidad es reportada en la mayoría de los estudios

Tabla 2. Tasas de mortalidad estandarizada y cambios porcentuales en tres lustros seleccionados

	Lustros seleccionados			Cambio porcentual en los lustros seleccionados		
	79-83	92-96	05-09	79-83 a 92-96	92-96 a 05-09	79-83 a 05-09
Aguascalientes	3.13	0.53	0.55	-83.0	3.3	-82.4
Baja California	4.60	2.55	1.83	-44.6	-28.1	-60.2
Baja California Sur	2.25	1.00	1.46	-55.7	47.0	-34.9
Campeche	3.13	0.68	0.55	-78.4	-19.1	-82.5
Chiapas	1.51	0.88	0.63	-42.0	-28.1	-58.3
Chihuahua	2.77	2.04	1.65	-26.3	-19.1	-40.4
Coahuila	2.21	1.05	0.71	-52.7	-32.6	-68.1
Colima	2.43	1.05	0.54	-56.9	-48.9	-78.0
Distrito Federal	2.23	1.10	0.69	-50.5	-37.7	-69.2
Durango	2.12	0.83	1.22	-60.9	46.6	-42.7
Guanajuato	2.61	0.83	0.68	-68.2	-18.4	-74.1
Guerrero	1.79	0.63	0.99	-64.7	56.5	-44.7
Hidalgo	2.25	1.14	0.73	-49.1	-35.9	-67.3
Jalisco	2.99	0.94	0.91	-68.4	-3.3	-69.5
México	2.69	1.08	0.68	-59.7	-37.2	-74.7
Michoacán	2.74	1.16	0.94	-57.6	-19.4	-65.8
Morelos	2.33	1.08	0.66	-53.5	-38.9	-71.6
Nayarit	1.36	0.89	0.85	-34.9	-3.7	-37.3
Nuevo León	1.81	0.95	0.89	-47.6	-5.9	-50.7
Oaxaca	1.72	1.03	0.58	-40.2	-43.1	-66.0
Puebla	3.14	1.19	0.82	-61.9	-31.2	-73.8
Querétaro	2.75	1.10	0.65	-60.1	-41.1	-76.5
Quintana Roo	1.86	1.06	0.75	-42.9	-29.7	-59.9
San Luis Potosí	1.86	1.00	0.71	-46.3	-28.9	-61.8
Sinaloa	1.65	0.70	0.87	-57.7	24.7	-47.3
Sonora	3.21	1.52	1.28	-52.8	-15.4	-60.1
Tabasco	2.91	1.23	0.69	-57.8	-43.4	-76.1
Tamaulipas	2.24	1.25	0.82	-44.2	-34.3	-63.3
Tlaxcala	2.63	0.95	0.68	-64.1	-27.7	-74.0
Veracruz	2.38	0.79	0.65	-66.6	-18.1	-72.7
Yucatán	1.64	0.73	0.57	-55.2	-23.0	-65.5
Zacatecas	2.00	0.65	0.83	-67.3	27.5	-58.3
México (Country)	2.41	1.07	0.82	-55.8	-23.2	-66.0



Figura 2. Distribución de la mortalidad por quemaduras. México, 2005-2009.

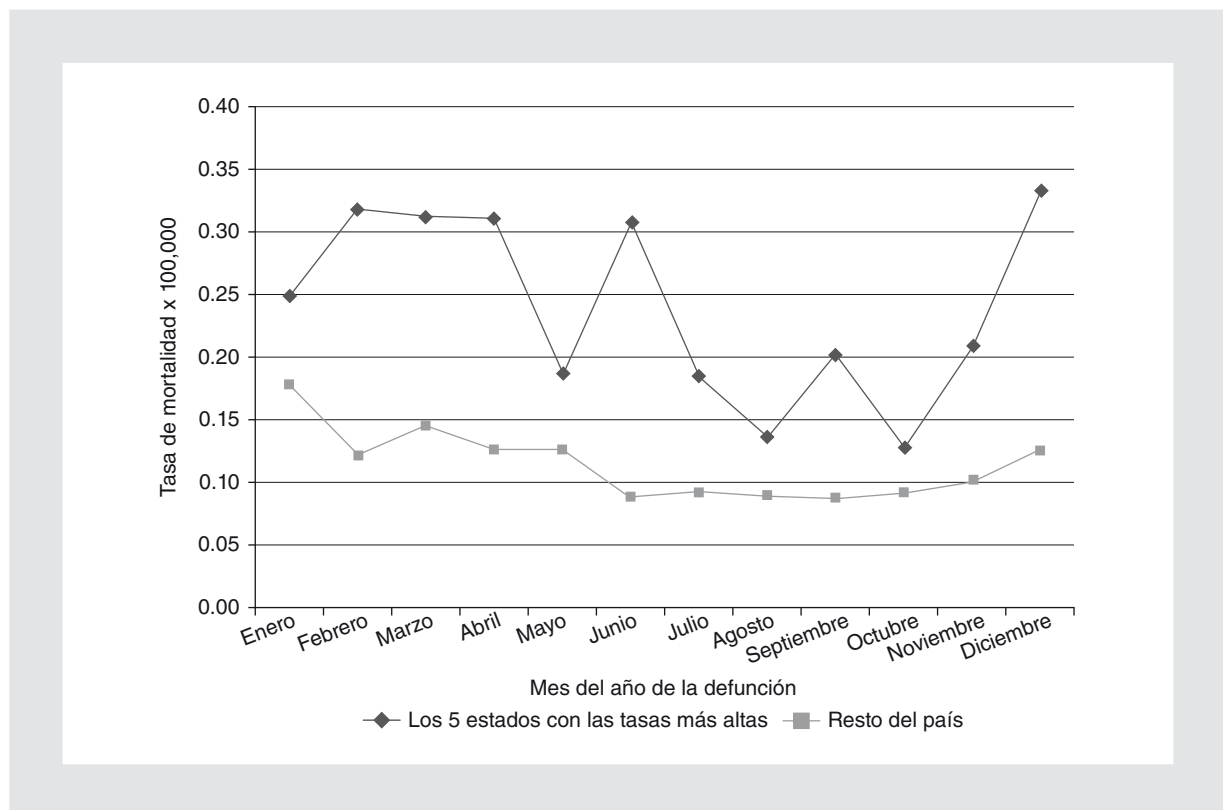


Figura 3. Mortalidad por quemaduras por mes. México, 2005-2009.

Tabla 3. Mortalidad por quemaduras de acuerdo con la edad, sexo y causa. México, 2005-2009

	Hombres			Mujeres			Total		
	Muertes	Tasa por 100,000	IC 95%	Muertes	Tasa por 100,000	IC 95%	Muertes	Tasa por 100,000	IC 95%
Quemaduras por fuego/flama									
< 1	31	0.64	0.41-0.86	38	0.81	0.55-1.07	69	0.72	0.55-0.89
1-4	171	0.80	0.68-0.92	137	0.66	0.55-0.77	308	0.73	0.65-0.81
5-9	84	0.31	0.24-0.37	61	0.23	0.17-0.29	145	0.27	0.23-0.31
10-14	49	0.18	0.13-0.23	38	0.14	0.10-0.19	87	0.16	0.13-0.19
15-19	126	0.48	0.4-0.57	63	0.24	0.18-0.3	189	0.36	0.31-0.41
20-39	890	1.12	1.05-1.19	258	0.29	0.26-0.33	1,148	0.79	0.74-0.83
40-59	614	1.31	1.20-1.41	214	0.42	0.36-0.47	828	0.84	0.78-0.9
60-69	245	2.10	1.84-2.37	82	0.63	0.50-0.77	327	1.33	1.18-1.47
70-79	266	4.10	3.61-4.59	111	1.50	1.22-1.78	377	2.72	2.44-2.99
80 y más	251	8.64	7.57-9.71	196	5.24	4.51-5.98	447	6.73	6.1-7.35
Total	2,806	1.08	1.04-1.12	1,215	0.44	0.42-0.47	4,034	0.75	0.73-0.78
Quemaduras por objeto o sustancia caliente									
< 1	3	0.06	0.00-0.13	3	0.06	0.00-0.14	6	0.06	0.01-0.11
1-4	25	0.12	0.07-0.16	22	0.11	0.06-0.15	47	0.11	0.08-0.14
5-9	2	0.01	0.00-0.02	0	0.00	0.00-0.00	2	0.00	0.00-0.01
10-14	1	0.00	0.00-0.01	0	0.00	0.00-0.00	1	0.00	0.00-0.01
15-19	4	0.02	0.00-0.03	6	0.02	0.00-0.04	10	0.02	0.01-0.03
20-39	21	0.03	0.02-0.04	7	0.01	0.00-0.01	28	0.02	0.01-0.03
40-59	23	0.05	0.03-0.07	8	0.02	0.00-0.03	31	0.03	0.02-0.04
60-69	6	0.05	0.01-0.09	2	0.02	0.01-0.04	8	0.03	0.01-0.06
70-79	3	0.05	0.01-0.1	5	0.07	0.01-0.13	8	0.06	0.02-0.1
80 y más	8	0.28	0.08-0.47	6	0.16	0.03-0.29	14	0.21	0.10-0.32
Total	96	0.04	0.03-0.04	59	0.02	0.02-0.03	155	0.03	0.02-0.03

publicados^{18,21-23}, excepto en estudios de Irán, donde las mujeres tienen las más altas tasas de mortalidad por quemaduras comparadas con las obtenidas por hombres²⁴⁻²⁷.

El fuego/flama fue el principal agente que produjo la quemadura y la muerte en México (94.9%), mientras que las quemaduras resultantes del contacto con objeto o sustancia caliente representan sólo 5.1%. Estudios publicados en otros países muestran las escaldaduras como las lesiones más frecuentes en términos de morbilidad, que incluso superan a las causadas por fuego/flama como causa de hospitalización^{18,22,24,25,28}.

En el periodo de 2005-2009, los estados con las tasas más elevadas de mortalidad fueron: Baja California (1.83/100,000), Chihuahua (1.65/100,000), Baja California Sur (1.46/100,000), Sonora (1.28/100,000) y Durango (1.22/100,000), todos localizados en la región noroeste del país. Parte de esta distribución desigual de la mortalidad por quemaduras en estos estados podría explicarse a través de tres razones: la falta de unidades especializadas en el tratamiento de quemaduras, la limitación impuesta por la deficiencia en calidad y cantidad de las vías terrestres de comunicación, y la distancia existente entre los centros poblacionales y

Tabla 4. Tasas de mortalidad por tamaño de localidad e índice de marginación municipal, México 2005-2009

Tamaño de localidad*	Muertes	Años/personas	Tasa	RM	IC 95%
1-2,499	993	124,927,864	0.79	1.11	1.02-1.20
2,500-14,999	471	74,607,423	0.63	0.88	0.79-0.97
15,000-99,999	650	76,055,815	0.85	1.19	1.09-1.30
100,000 o más	1,859	258,872,138	0.72	1.00	
Índice de marginación municipal†					
Muy bajo	1,804	178,026,636	1.01	1.00	
Bajo	534	45,527,142	1.17	1.16	1.05-1.27
Medio	327	35,153,718	0.93	0.92	0.82-1.03
Alto	434	37,716,063	1.15	1.14	1.02-1.26
Muy alto	145	13,366,605	1.08	1.07	0.90-1.27

*Total de muertes y años/persona en el periodo 2005-2009.

†Total de muertes y años/persona en el periodo 2004-2006.

Tasa x 100,000.

RM: razón de mortalidad; IC: intervalo de confianza.

las unidades especializadas de atención. En 2002, Hernández-Ávila mostró el hecho de que en el centro del país (donde se concentra 61.6% de la población) existen la mayor cantidad de hospitales, la distancia a los centros de atención es más corta, y existe una gran cantidad y mejor calidad de las vías terrestres de comunicación²⁹. Esto no ha cambiado en los últimos años, desde las unidades médicas de primer nivel (Secretaría

de Salud [SSA], Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS] y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para Trabajadores del Estado [ISSSTE], que en conjunto brindan atención médica a aproximadamente 90% de la población nacional, las instituciones de segundo nivel (hospitales generales) y de tercer nivel (hospitales de especialidades)³⁰, y las unidades especializadas en quemaduras (datos proporcionados por

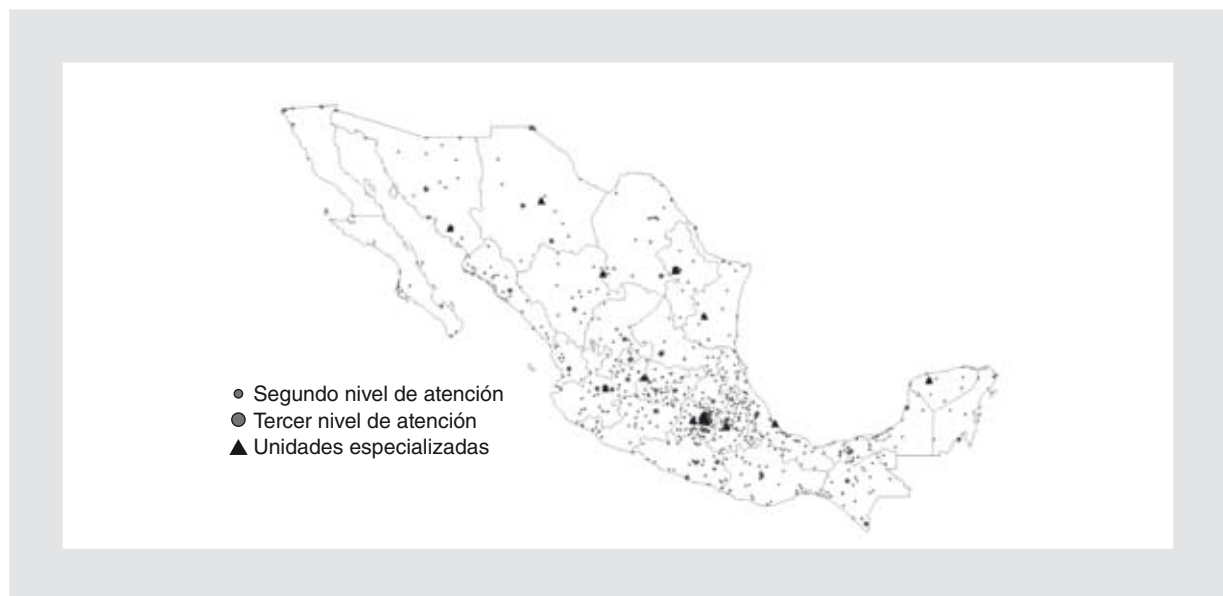


Figura 4. Distribución geográfica de las unidades de segundo y tercer nivel de atención, y especializadas en quemaduras, 2010.

la Asociación Mexicana de Quemaduras, 2010) son pocas en la región noroeste del país (Fig. 4). Las unidades especializadas en el tratamiento de quemaduras sumaban 25 en 2009 en todo el país (las unidades de Chihuahua y Tamaulipas comenzaron su funcionamiento en 2008 y 2009, respectivamente), de las cuales 10 se ubican en la Ciudad de México (40%).

Finalmente, el hecho de residir en una localidad con una población de más de 100,000 habitantes con respecto a otras de menores dimensiones pudiera crear cierta seguridad en cuanto a la cobertura de los servicios de salud, sin embargo el riesgo de fallecer a consecuencia de quemadura no tiene diferencias sustanciales entre localidades rurales y urbanas. Esto pudiera deberse a que no en todas las localidades existen unidades de atención médica que puedan ofrecer una atención adecuada para este tipo de lesiones.

Este estudio tiene limitaciones que se deben describir: la primera es con respecto a la morbilidad de las quemaduras, la cual no es analizada debido a que no existe un registro nacional con este tipo de información. La segunda, por el reducido número de variables extraídas de los certificados de defunción que constituyen el análisis. Finalmente, la tercera se debe a la escasez de información existente que pudiera explicar el comportamiento descendente en la mortalidad por quemaduras.

Las fortalezas del trabajo incluyen el brindar un panorama general del comportamiento de estas lesiones en términos de mortalidad tanto por estado, sexo y grupo de edad con base en los registros nacionales, y mostrar la distribución geográfica de las unidades de atención médica que pueden ofrecer tratamiento inicial, integral y a largo plazo a lesionados a consecuencia de las quemaduras, que de alguna manera está inversamente asociada con la mortalidad por quemaduras en México.

Bibliografía

1. Secretaría de Salud. Mensaje del Secretario de Salud, José Ángel Córdova Villalobos, en la inauguración del banco de piel y tejidos del Instituto Nacional de Rehabilitación. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/dgcs/sala_noticias/discursos/2009_03_20-inaugurac.htm. Consultada el 8 de mayo de 2009.
2. Laloe V. Epidemiology and mortality of burns in a general hospital of Eastern Sri Lanka. *Burns*. 2002;28(8):778-81.
3. Soltani K, Zand R, Mirghasemi A. Epidemiology and mortality of burns in Tehran, Iran. *Burns*. 1998;24(4):325-8.
4. García MR, Luna M. Aprueba cámara de diputados recursos en el PEF 2008 para crear el Centro Nacional de Investigación y atención de quemados. Agencia Interna de Información. Boletín de prensa, entrevista, intervenciones de los diputados del PAN, Trabajo Legislativo. 21 de noviembre. <http://www.diputadosfederalespan.org.mx/LX/despliega.asp?id=591407>. Consultada el 9 de octubre de 2008.
5. Sistema Nacional de Información en Salud. Información estadística. Mortalidad. México, D.F.: Secretaría de Salud; 2007. Hallado en <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>. Acceso el 4 de agosto de 2008.
6. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de Defunción. 9.ª revisión. Washington, DC, 1978.
7. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. 10.ª revisión. Washington, DC, 1998.
8. Rotman K, Greenland S. *Modern epidemiology*. 2.ª ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998.
9. Instituto Nacional de Estadísticas, Geografía e Informática. Censo General de Población y Vivienda, 2000 [CD Rom]. Aguascalientes, México, 2001.
10. Camel F. Estadística médica y planificación de la salud. Vol II. Mérida, Venezuela: Consejo de Publicaciones de la Universidad de los Andes; 1982.
11. Instituto Nacional de Estadísticas, Geografía e Informática. Censo General de Población y Vivienda, 1980. México, D.F., 1984.
12. Instituto Nacional de Estadísticas, Geografía e Informática. XI Censo General de Población y Vivienda, 1990. Resumen general. Aguascalientes, México, 1992.
13. Instituto Nacional de Estadísticas, Geografía e Informática. Censo de Población y Vivienda, 1995. Resultados definitivos. Tabulados básicos. Aguascalientes, México, 1997.
14. Instituto Nacional de Estadísticas, Geografía e Informática. Censo de Población y Vivienda, 2005 [sitio en internet]. Aguascalientes, México, 2006. Hallado en: <http://www.inegi.gob.mx/inegi/default.aspx?s=est&c=10215>. Acceso el 4 de agosto de 2008.
15. Consejo Nacional de Población. Índices de marginación, 2005. México, D.F.: CONAPO; 2006.
16. Dean AG, Arner TG, Sangam S, et al. Epi Info 2000, a database and statistics program for public health professionals for use on Windows 95, 98, NT, and 2000 computers. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2000.
17. Enei S, Pastén J, Fasce G, Díaz V, Iruretagoyena M. Mortality trends from burns injuries in Chile: 1954-1999. *Burns*. 2004;30(4):348-56.
18. Spinks A, Wasiak J, Cleland H, Beben N, Macpherson A. Ten-year epidemiological study of pediatric burns in Canada. *J Burn Care Res*. 2008;29(3):482-8.
19. Cox E, Tseng D, Powell I. Trends in falls, poisoning, drowning, and burns Wisconsin: 1986-1996. *WMJ*. 2001;100(2):39-43.
20. Struckcinskiene B. Unintentional injury mortality trends in children and adolescents in Lithuania between 1971 and 2005. *Int J Inj Contr Saf Promot*. 2008;15(1):1-8.
21. Bang R, Saif J. Mortality from burns in Kuwait. *Burns*. 1989;15(5):315-21.
22. Alaghebandan R, MacKay-Rossignol A, Rastegar-Lari A. Pediatric burn injuries in Tehran, Iran. *Burns*. 2001;27(2):115-8.
23. Santos C, Rivas F. Mortalidad y causas más frecuentes de quemaduras en la unidad de quemados Pearl F. Ort, del hospital Dr. Luis E. Aybar. *Acta Med Domin*. 1994;16(1):14.
24. Panjeshahin M, Lari A, Talei A, Shamsnia J, Alaghebandan R. Epidemiology and mortality of burns in the South West of Iran. *Burns*. 2001;27(3):219-26.
25. Groohi B, Alaghebandan R, Lari A. Analysis of 1,089 burn patients in province of Kurdistan, Iran. *Burns*. 2002;28(6):569-74.
26. McGwin GJ, George R, Cross J, Reiff D, Chaudry I, Rue L. Gender differences in mortality following burn injury. *Shock*. 2002;18(4):311-5.
27. Batra A. Burn mortality: recent trends and sociocultural determinants in rural India. *Burns*. 2003;29(3):270-5.
28. Lari A, Alaghebandan R, Nikui R. Epidemiological study of 3,341 burn patients during three years in Tehran, Iran. *Burns*. 2000;26(1):49-53.
29. Hernández-Ávila J, Rodríguez M, Rodríguez N, et al. Cobertura geográfica del sistema mexicano de salud y análisis espacial de la utilización de los hospitales generales de la Secretaría de Salud en 1998. *Salud Pública Méx*. 2002;44(6):519-32.
30. Secretaría de Salud. Clave única de establecimientos de salud. Disponible en: <http://clues.salud.gob.mx/>. Consultada el 5 de julio de 2010.

Evaluación de lesiones focales neoplásicas pancreáticas por tomografía computarizada multidetector

Alberto Motta Ramírez Gaspar^{1*}, Emilio Morató López Alberto¹, Jorge Valenzuela Tamaris², Federico Armando Castillo González³

¹Departamento de Imagenología del Hospital Ángeles del Pedregal, ²Departamentos de Anatomía Patológica y ³Cirugía del Hospital Ángeles del Pedregal, México, D.F.

Resumen

Introducción: las lesiones focales neoplásicas pancreáticas (LFNP) deben caracterizarse mediante métodos de imagen para diferenciarlas de lesiones de etiología no neoplásica, sugerir uno o más diagnósticos probables y la etapificación de lesiones malignas, que permitirán definir la estrategia del manejo médico o quirúrgico a seguir. La tomografía computarizada multidetector (TCMD) ofrece múltiples propiedades y ventajas que hacen posible una adecuada caracterización de las LFNP. El objetivo del estudio es demostrar la utilidad de la TCMD para caracterizar las LFNP.

Material y métodos: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo del tipo serie de casos, con revisión de los estudios de TCMD en los que hubo LFNP en un periodo de 4 años y 11 meses. **Resultados:** se obtuvieron 54 casos de LFNP que fueron caracterizadas por TCMD para un diagnóstico específico en el 75.9%, y se categorizaron como indeterminadas el 24.1%, considerando más de un diagnóstico posible. El tipo de LFNP más frecuente fue el adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) en 51.9%. Las neoplasias quísticas pancreáticas representaron el 16.7%. **Conclusiones:** La TCMD es útil para identificar y caracterizar las LFNP, lo que permite plantear una o más posibilidades diagnósticas y orientar el manejo médico.

PALABRAS CLAVE: Lesiones focales neoplásicas pancreáticas. Tomografía computarizada multidetector. Adenocarcinoma ductal pancreático. Tumor mucinoso quístico. Cistoadenoma seroso. Tumor papilar mucinoso intraductal. Tumor neuroendocrino pancreático.

Abstract

Introduction: pancreatic focal neoplastic lesions (PFNL) should be characterized through image methods to differentiate from non neoplastic lesions, suggesting one or more probable diagnosis, and staging of malignant lesions, in order to help define the strategy of medical or surgical management. The multidetector computed tomography (MDCT) offers multiple properties and advantages that enable adequate characterization of the PFNL. The objective of this study is to evaluate the usefulness of MDCT in characterizing PFNL. **Material and methods:** a descriptive, retrospective case series study has been conducted. It consisted of reviewing MDCT studies in which PFNL were found, over a period of 4 years 11 months from January 2006 to November 2010. **Results:** we obtained 54 cases of PFNL which were characterized by MDCT; 75.9% for a specific diagnosis, and were categorized as indeterminate 24.1%, considering more than one possible diagnosis. The most frequent PFNL type was pancreatic ductal adenocarcinoma in 51.9%. Pancreatic cystic neoplasms accounted for 16.7%. **Conclusions:** MDCT is useful for identifying and characterizing LFNP, this means the possibility of establishing one or more diagnostic possibilities and guide medical management.

KEY WORDS: Pancreatic focal neoplastic lesions. Multidetector computed tomography. Pancreatic ductal adenocarcinoma. Mucinous cystic tumor. Serous cystadenoma. Intraductal papillary mucinous tumor. Pancreatic neuroendocrine tumor.

Correspondencia:

*Alberto Motta Ramírez Gaspar
Departamento de Imagenología
Hospital Ángeles del Pedregal
Camino a Santa Teresa 1055
Col. Héroes de Padierna, C.P. 10700, México, D.F.
E-mail: gamottar@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 05-03-2012

Fecha de aceptación: 27-04-2012

Introducción

Existen múltiples entidades patológicas de naturaleza inflamatoria, neoplásica, infiltrativa o congénita que pueden manifestarse como lesiones focales pancreáticas (LFP)¹. Es tarea del médico radiólogo diferenciar y caracterizar las LFNP, lo que permitirá definir la estrategia del manejo médico o quirúrgico a seguir.

Los métodos de imagen tradicionales en la detección de LFNP son el ultrasonido convencional y la TCMD, y su caracterización se hace extensiva mediante resonancia magnética (RM) y ultrasonido endoscópico (USE)². No obstante, la TCMD ofrece importantes ventajas consistentes en tiempo de exploración rápida, amplia disponibilidad, capacidad multiplanar y de exploración con medio de contraste intravenoso en diferentes fases, lo que permite obtener información suficiente para caracterizar LFNP e indagar sobre su naturaleza benigna o maligna, sugerir uno o más diagnósticos diferenciales, y etapificar lesiones neoplásicas malignas. Estas propiedades y ventajas de la TCMD cobran mayor valor en sitios en los que no se cuenta con los métodos de imagen de «caracterización extensiva» antes mencionados³.

La clasificación de las LFNP según sus características por TCMD y el uso de algoritmos diagnósticos son herramientas que le facilitan al médico radiólogo para su adecuada evaluación⁴.

Para fines prácticos y acorde con los objetivos del presente trabajo, se propone la clasificación de las LFNP de acuerdo con la tabla 1.

El presente manuscrito pretende demostrar la utilidad de la TCMD para la caracterización de las LFNP y dar a conocer nuestra experiencia.

Material y métodos

Se realizó un estudio unicéntrico, descriptivo, retrospectivo de tipo serie de casos, consistente en la recopilación de estudios de TCMD de abdomen contrastados multifásicos en los que se identificó LFP. El estudio condicionó la obtención de los datos clínicos respectivos y la correlación anatomopatológica en aquellos casos que hubiere, estudiada en el Hospital Ángeles de Pedregal en un periodo de 4 años y 11 meses, comprendido entre enero de 2006 - noviembre de 2010.

Consecutivamente, se corroboraron las características clínicas y por imagen de cada tipo de lesión encontrada, con las descritas en la literatura.

- Criterios de inclusión: estudios de TCMD con contraste intravenoso multifásico, en los que se haya evidenciado LFNP consistentes en lesiones con patrón de atenuación de líquido y tumores sólidos. Incluimos en esta revisión las lesiones focales no neoplásicas y lesiones extrapancreáticas simuladores de LFNP, debido a la importancia para el diagnóstico diferencial.
- Criterios de exclusión: lesiones con características típicas por TCMD de pseudoquiste pancreático y/o cuadro clínico de pancreatitis aguda reciente o concomitante, recidiva de LFNP con cambios posquirúrgicos. Estudios que no sean contrastados multifásicos.

Las imágenes fueron obtenidas con dos equipos de TCMD: antes de diciembre de 2008 con equipo General Electric de 16 detectores, y posteriormente equipo Siemens de 128 detectores dual (DSCT). En cada estudio se llevó a cabo la exploración en diferentes fases, incluyendo fase simple, y tras la administración de medio de contraste intravenoso en fases arterial, venosa y tardía, con o sin medio de contraste oral positivo de acuerdo con la indicación-sospecha clínica.

Tabla 1. Clasificación de las LFNP

LFNP con patrón de atenuación de líquido	Neoplasias quísticas	<ul style="list-style-type: none"> - CAS - TMQ - TPMI
	LFNP sólidas con componente líquido	<ul style="list-style-type: none"> - TPPS - Carcinoma de células insulares quísticas - Adenocarcinoma ductal pancreático con cambios hidrópicos y/o necrosis
LFNP sólidas	Hipovasculares	<ul style="list-style-type: none"> - ACD - Metástasis (pulmón, colon)
	Hipervasculares	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma de células insulares - Metástasis (renal, melanoma)

Tabla 2. Patrones de hallazgos por TCMD para caracterizar las lesiones focales pancreáticas

	Caracterización por TCMD	Posibilidad diagnóstica		
Lesiones con patrón de atenuación de líquido	Uniloculares	Paredes regulares que refuerzan postcontraste. Antecedente de pancreatitis	Seudoquiste pancreático (exclusión)	
		Paredes finas que no refuerzan postcontraste	Quistes verdaderos (exclusión)	
		Paredes gruesas que refuerzan intensamente en fases tempranas	TNE con componente líquido	
		Heterogéneo y paredes gruesas en pacientes femenino < 30 años	TPPS	
	Multiloculares	Tenues septos, contornos lobulados cicatriz central, calcificaciones. Edad > 60 años	CAS	
		Septos «relativamente gruesos» que refuerzan. Femenino > 60 años	TMQ	
		Aspecto en racimo de uvas, situado en cabeza o <i>uncus</i> , imagen sugerente de comunicación con CPP	TPMI de rama secundaria	
		Dilatación del CPP sin evidencia de masa y/o imagen de TPMI de rama	TPMI de rama principal o combinado	
	Lesiones sólidas	Hipovascular	Localización en cabeza, mal definido, invade vasos. Dilatación CPP y VBP	Adenocarcinoma pancreático
			Múltiples, paciente oncológico	Metástasis
Hipervascular		Reforzamiento máximo en fase arterial	TNE	
		Múltiples, pacientes oncológico	Metástasis	
Lesiones indeterminadas		Lesión unilocular con patrón de atenuación de líquido con/ sin datos de comunicación a CPP, sin antecedentes ni signos concluyentes de pancreatitis	Seudoquiste, CAS macroquístico, quiste verdadero, TPMI. En pacientes femenino además TMQ	
		Lesiones con patrón de atenuación de líquido, uniloculares múltiples	Quistes verdaderos, quistes de retención, TPMI de rama	
	Lesión redondeada con patrón de atenuación entre 20 a 40 U.H. y sin septos definidos en su interior, con reforzamiento postcontraste nulo o ténue	Seudoquiste, CAS microquístico, adenocarcinoma ductal		
	Tumor multilocular, sin hallazgos típicos de CAS, ni datos de comunicación a CPP	CAS, TMQ, TPMI		
	Aumento de volumen focal pancreático sin signos concluyentes de lesión focal ni reforzamiento poscontraste con dilatación de colédoco y/o CPP	Adenocarcinoma ductal, pancreatitis focal aguda, pancreatitis autoinmune		
	Lesión sólida localizada en la «encrucijada bilio-pancreato-duodenal»	Carcinoma ampular, pancreático o duodenal, o colangiocarcinoma		

Las imágenes fueron analizadas por un médico radiólogo en la estación de trabajo con el programa Advantage Workstation 4.2 (General Electric) y Syngo (Siemens). Se utilizaron reconstrucciones multiplanares, curviplanares, máxima intensidad de proyección (MIP) y análisis de las Regiones de Interés (ROI) para estimación de la atenuación.

Los LFP encontradas fueron clasificadas de acuerdo con su caracterización mediante TCMD tomando en

cuenta su patrón de atenuación, uniloculares o multiloculares, morfología, contornos, presencia de calcificaciones, edad y género. Posteriormente, se clasificaron en función de los patrones de presentación típica y signos de mayor valor para cada entidad neoplásica específica, de acuerdo con lo descrito en la literatura y evidencia actual.

En la tabla 2 se resumen los patrones de hallazgos por TCMD para caracterizar los diferentes tipos de LFP.

Tabla 3. Resultados

LFNP	n.º de casos	Pocentaje (%)	Porcentaje (%) mujeres	Edad promedio (años)	Localización mas frecuente	Tamaño (cm) de la lesión promedio
CAS	3	5.6	66	70.5	Cola	5.9
TMQ	2	3.7	100	50	Cuerpo	7
TPMI	4	7.4	50	62.4	Uncus	3.1
TSPS	0	–	–	–	–	–
TNE	3	5.6	66	64.7	Cabeza	2.5
ACDP	28	51.9	50	67.7	Cabeza	3.1
Metástasis	1	1.9	0	61 años	Difuso	2.3
Indeterminado	13	24.1	46	–	–	–

Resultados

Se obtuvieron un total de 54 casos de LFNP caracterizadas mediante TCMD (Tabla 3), y a partir de su caracterización fueron sugerentes para un diagnóstico específico un 75.9%, quedando un 24.1% de lesiones focales categorizadas como indeterminadas por TCMD, considerando dos o más diagnósticos diferenciables posibles (Fig. 1).

Del total de LFNP, se categorizaron como ACDP en el 51.9% (28 casos), siendo el sitio de localización más frecuente la cabeza pancreática (Fig. 2).

La asociación de dilatación del conducto pancreático principal (CPP) y colédoco se evidenció en 60%,

solo afectando al CPP en 20%, solo colédoco en 8% y ninguno en 12% (Fig. 3). Se evidenció componente líquido intralesional en el 32% (Fig. 4).

El tamaño promedio de las lesiones fue de 2.9 cm de las sólidas y de 3.5 de aquellas que contenían componente líquido. El comportamiento en las fases contrastadas de los ACDP fue relativamente uniforme, demostrando ser hipodensos en fase arterial y alcanzando su reforzamiento máximo en fase tardía en el 68% y en fase venosa en el 32% (Fig. 5).

Se evidenció afectación vascular en el 80% de los casos de ACDP, y se clasificaron en seis tipos (Tabla 4) según los criterios propuestos por Loyer, et al.⁵, siendo el tipo más frecuente el «tipo D» (32%) (Fig. 6).

De los 28 casos estudiados de ACDP, en 16 se definió el motivo de la indicación clínica que determinó la realización del estudio de TCMD, observando que en 32% existía evidencia clínica altamente sugerente

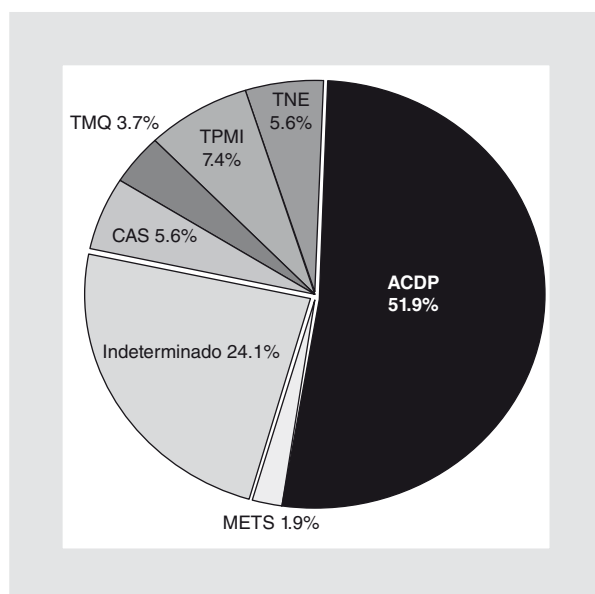


Figura 1. Distribución porcentual de las LFNP de acuerdo con su caracterización por TCMD.

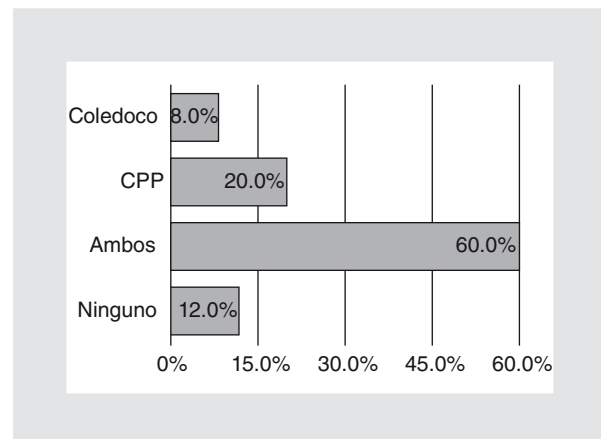


Figura 2. Porcentaje de casos con dilatación de los CPP y/o colédoco, o ninguno, en pacientes con lesiones caracterizadas como ACDP.

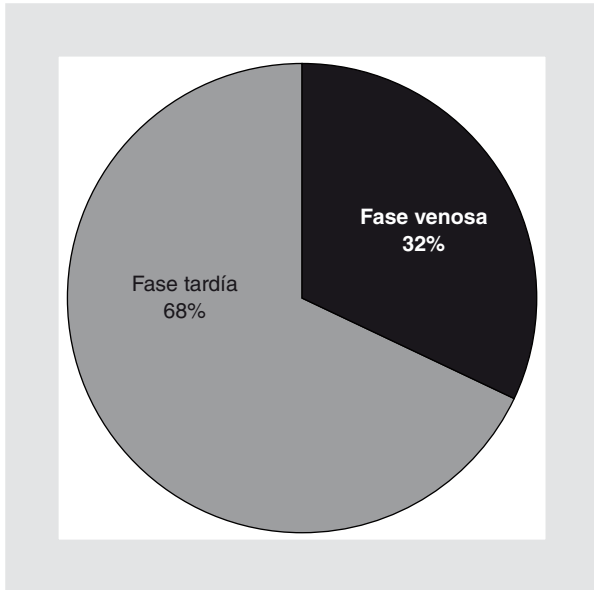


Figura 3. Reforzamiento máximo de las LFPN caracterizadas como ACDP.

de ACDP (síndrome icterico obstructivo, vesícula biliar palpable, masa epigástrica palpable, marcadores tumorales positivos, etc.) que motivaron el estudio de TCMD; en 40% hubo indicación por dolor abdominal inespecífico y/o baja sospecha clínica. En 28% la identificación de una ACDP fue un hallazgo incidental en estudios de TCMD por indicaciones diversas (síndrome febril, linfoma, hemorragia digestiva y sospecha de diverticulitis aguda, etc.).

Al 32.1% (9 casos) de las LFPN caracterizadas como ACDP se les realizaron estudios de extensión tales como tomografía por emisión de positrones con

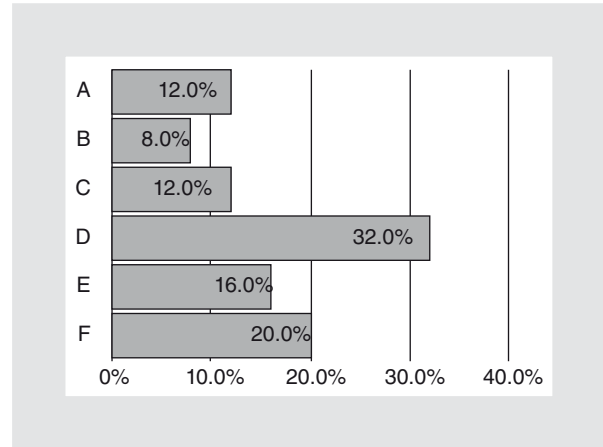


Figura 4. Porcentaje de tipos de afectación vascular en casos categorizados como ACDP

tomografía computarizada (PET-CT) y/o histopatología que resultaron positivos para el diagnóstico sugerido por TCMD, sin tener ningún falso positivo. No hubo diferencias en género, siendo 14 hombres y 14 mujeres, con promedio general de edad de 67.7 años.

Fueron caracterizados como cistoadenoma seroso (CAS) tres casos (5.6%), de los cuales uno fue confirmado por anatomía patológica (Fig. 7).

Los tumores mucinosos quísticos (TMQ) representan el 3.7% (2 casos) de nuestro estudio, con una edad promedio de 70.5 años, todos en pacientes femeninas, con presencia de septos «relativamente gruesos» en relación con los CAS y contornos lisos en todos los casos. El sitio de localización más frecuente es en el cuerpo o cola pancreática (Fig. 8).

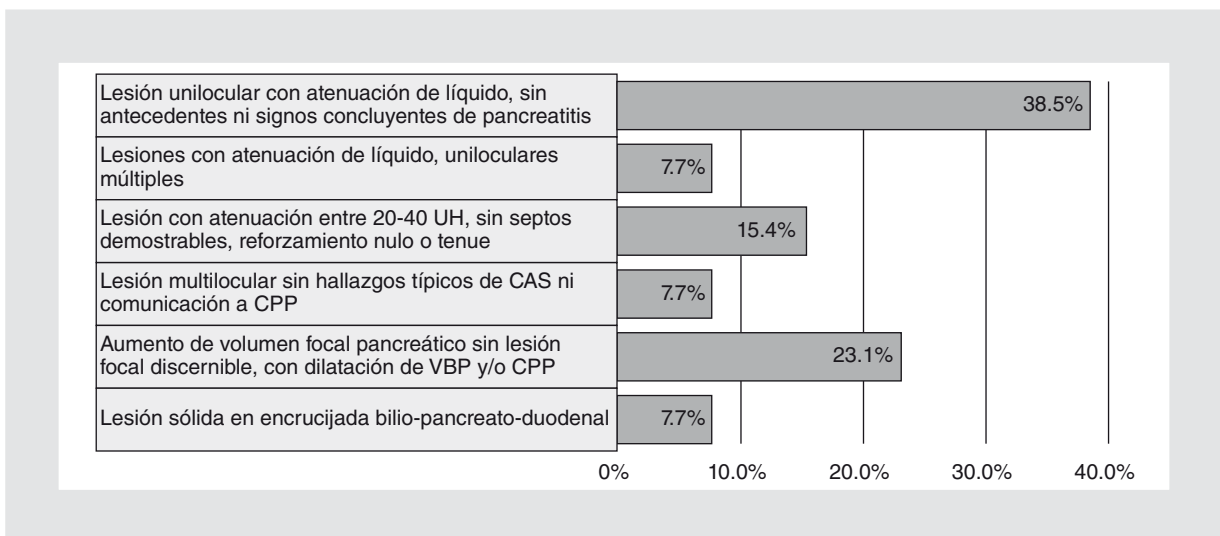


Figura 5. Porcentajes LFPN caracterizadas como indeterminadas, de acuerdo a su patrón de hallazgos por TCMD.

Tabla 4. Tipos de afectación vascular por adenocarcinoma ductal pancreático⁵

Tipo	Criterio	Significancia
A	El tumor esta separado de los vasos adyacentes por plano graso intacto	Tumor resecable sin resección venosa en el 95%
B	Tumor separado de los vasos adyacentes por parénquima prancréatico normal	Tumor resecable sin resección venosa en el 95%
C	Tumor con punto de contacto convexo con vasos adyacentes	La invasión vascular no es fiablemente predecible
D	Punto de contacto cóncavo, o circunda parcialmente a los vasos adyacentes	No es posible la resección tumoral sin resección vascular
E	Tumor circunda los vasos adyacentes	No es posible la resección tumoral sin márgenes negativos
F	Tumor ocluye los vasos adyacentes	No es posible la resección tumoral sin márgenes negativos

Los TPMI representan el 7.4% (4 casos) de las LFNP, observando contornos lobulados, imágenes sugerentes de unión al CPP y localización en *uncus* en todos los casos (Fig. 9).

Un caso se asoció a dilatación difusa del conducto pancreático principal sugerente de TPMI combinado.

Hubo tres casos con características (5.6%) de tumores neuroendocrinos (TNE); todos refuerzan desde la fase arterial, siendo máximo en la fase venosa (Fig. 10).

Dos de ellos cuentan con estudios de PET-CT negativos para incremento en la captación de 18-F-

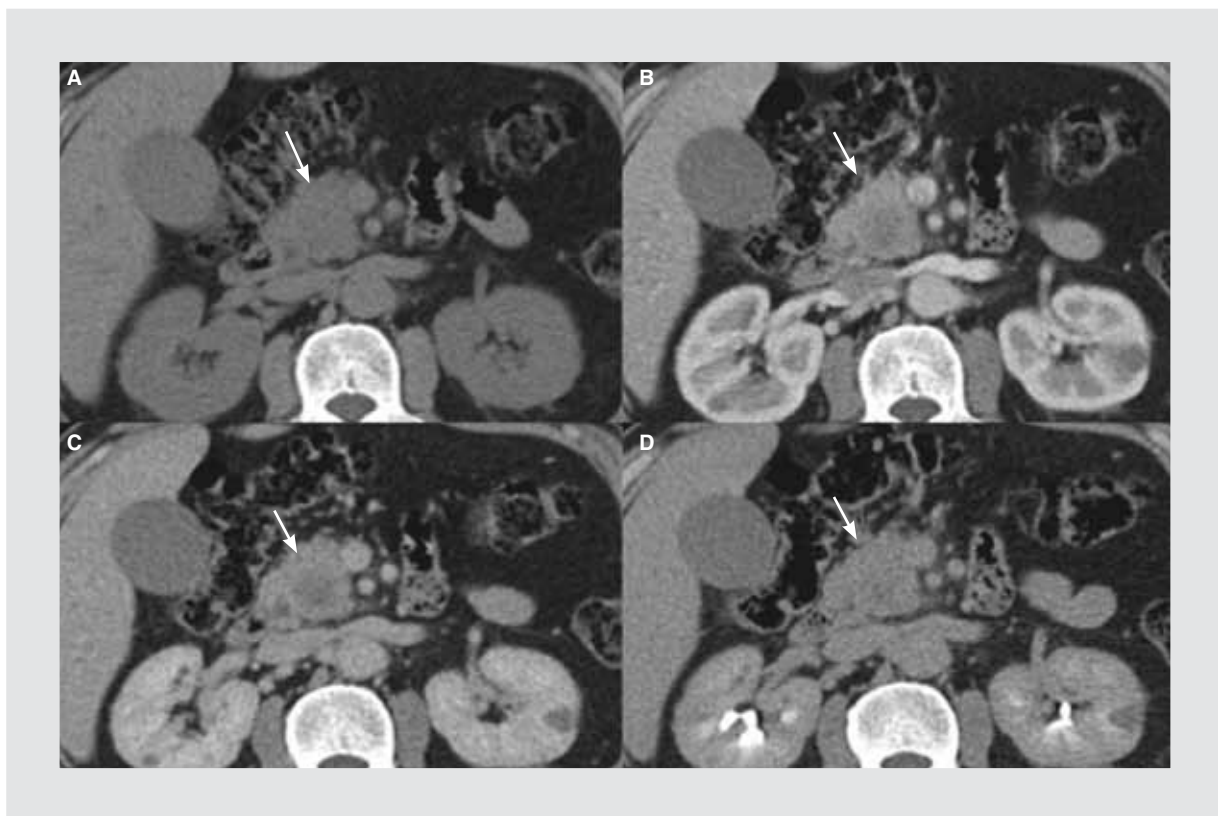


Figura 6. Mujer de 62 años con síndrome icterico obstructivo. Imágenes axiales de TCMD simple (A), fase arterial (B), venosa (C) y tardía (D). Se demuestra el aumento de tamaño de la cabeza pancreática y en las fases contrastadas se delimita lesión hipodensa que refuerza progresivamente hasta un máximo en fase tardía, y que condiciona dilatación del CPP, colédoco e hidrocolecisto. Hay afectación vascular tipo «D» a la vena mesentérica superior. El estudio histopatológico concluye ACDP moderadamente diferenciado.

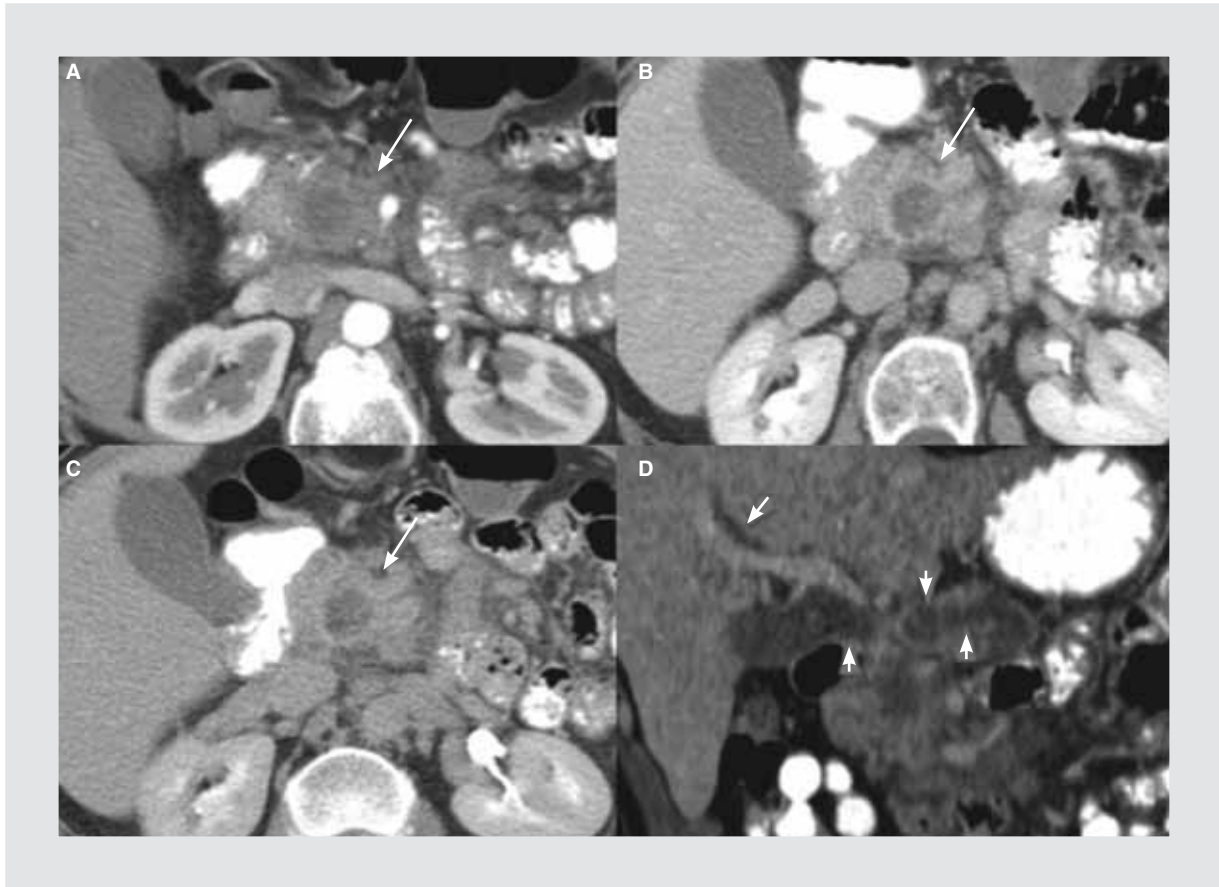


Figura 7. Mujer de 59 años con dolor epigástrico. TCMD, en fase arterial (A), venosa (B) y tardía (C) en planos axial y reconstrucción en plano coronal (D). Hay una lesión focal en la cabeza pancreática con reforzamiento periférico y zona central que persiste hipodensa con atenuación en rango de líquido (flechas), que condiciona dilatación del CPP y del colédoco (cabezas de flecha), y afectación vascular tipo «D» a la vena porta. Se categorizó como ACDP con componente líquido. La paciente fue sometida a tratamiento quirúrgico y se obtuvo por anatomía patológica ACDP bien diferenciado con reacción desmoplásica y necrosis.

fluorodesoxiglucosa (FDG). Uno de ellos presenta componente con patrón de atenuación líquido.

En un caso se identificaron múltiples lesiones sólidas, sugestivas de metástasis, en un paciente con antecedente de cáncer prostático. Estas lesiones demostraron reforzamiento desde fase arterial (Fig. 11).

Las LFNP caracterizadas como indeterminadas fueron 13 (24.1%) (Fig. 12), siendo las más frecuentes las lesiones con patrón de atenuación líquido, uniloculares, sin antecedentes ni signos concluyentes de pancreatitis, en cinco casos (38.5%), de los cuales en dos se confirmó histopatológicamente que se trataba de pseudoquistes y uno de un quiste verdadero (Fig. 13). Hubo dos casos con atenuación entre 20-40 unidades Hounsfield (UH) con reforzamiento tenue o nulo en lo que la histopatología concluyó ACDP.

En un caso en el que se evidenció aumento de volumen difuso del páncreas se confirmó clínicamente pancreatitis autoinmune.

Las condiciones que simulan LFNP encontradas en nuestra revisión fueron: infiltración grasa focal, lipoma intrapancreático, pancreatitis focal aguda, divertículo duodenal intrapancreático y masas extrapancreáticas intraabdominales (Fig. 14).

Discusión

La TCMD ofrece ventajas importantes que incluyen un tiempo de exploración rápida, amplia disponibilidad, capacidad multiplanar y la exploración con medio de contraste intravenoso en diferentes fases que permiten una evaluación dinámica. Todas estas facultades de la TCMD se conjuntan para brindar una opción de diagnóstico accesible, pronta y con alta sensibilidad para identificar y capacidad para caracterizar las LFNP, y puede ser utilizada eficazmente en sitios en los que no se cuenta con RM o USE.

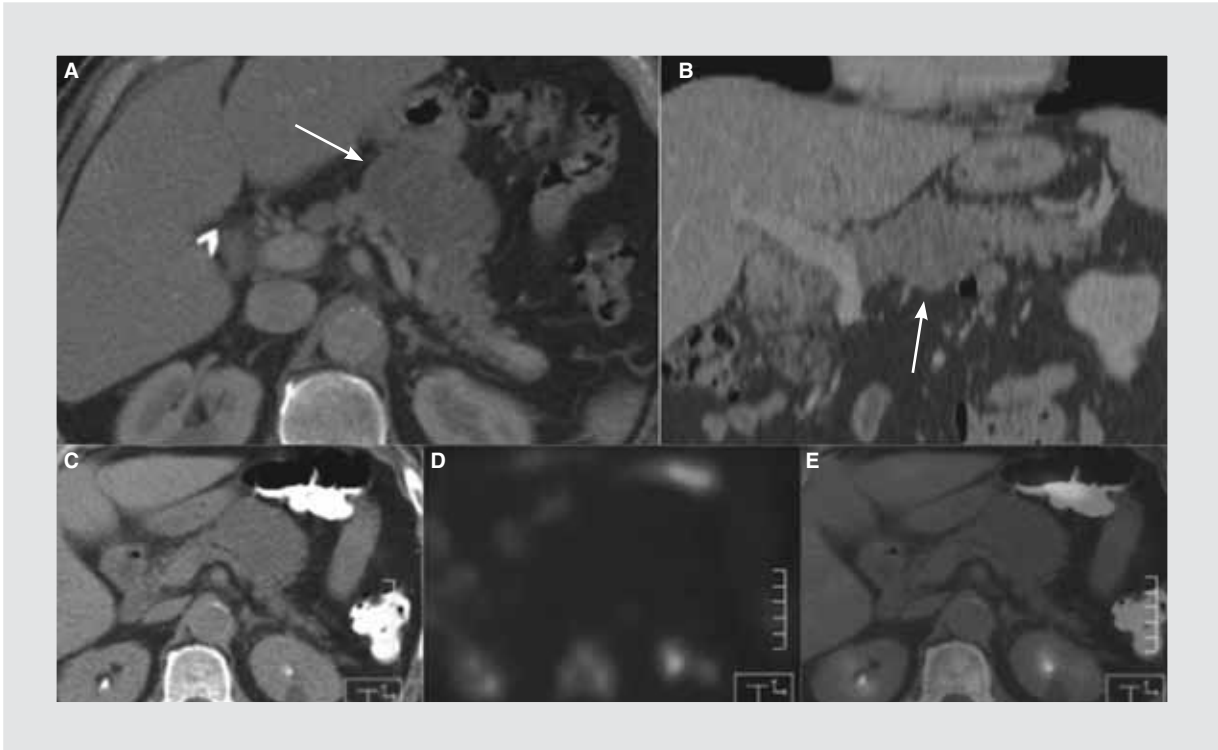


Figura 8. Hombre de 75 años con síndrome doloroso abdominal crónico y masa palpable en epigástrico. Imágenes en RMP axial (A) y coronal (B) en fase venosa, y PET-CT con 18-FDG (C, D, E), que demuestran lesión redondeada con patrón de atenuación líquido en el cuerpo del páncreas y septos finos en su interior (flechas). No hay captación de FDG. La lesión fue categorizada como CAS por TCMD y se confirmó por patología.

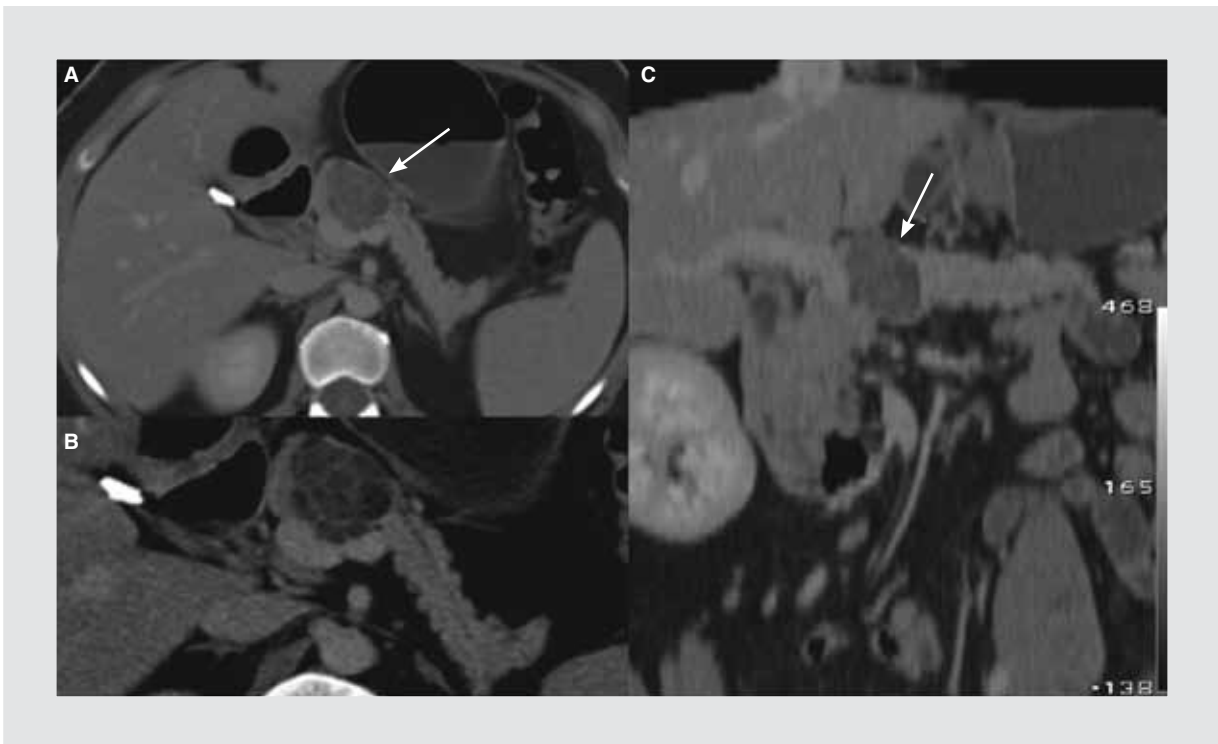


Figura 9. Mujer de 44 años con dolor epigástrico. TCMD con RMP en fase venosa, en plano axial (A), axial magnificada (B) y coronal (C), donde se demuestra lesión con patrón de atenuación líquido en el cuello y cuerpo del páncreas, con contornos lobulados y septos «relativamente gruesos» (flechas). Fue categorizada como TNQ por TCMD. Se le realizó resección tumoral y el estudio de anatomía patológica concluyó como CAS.

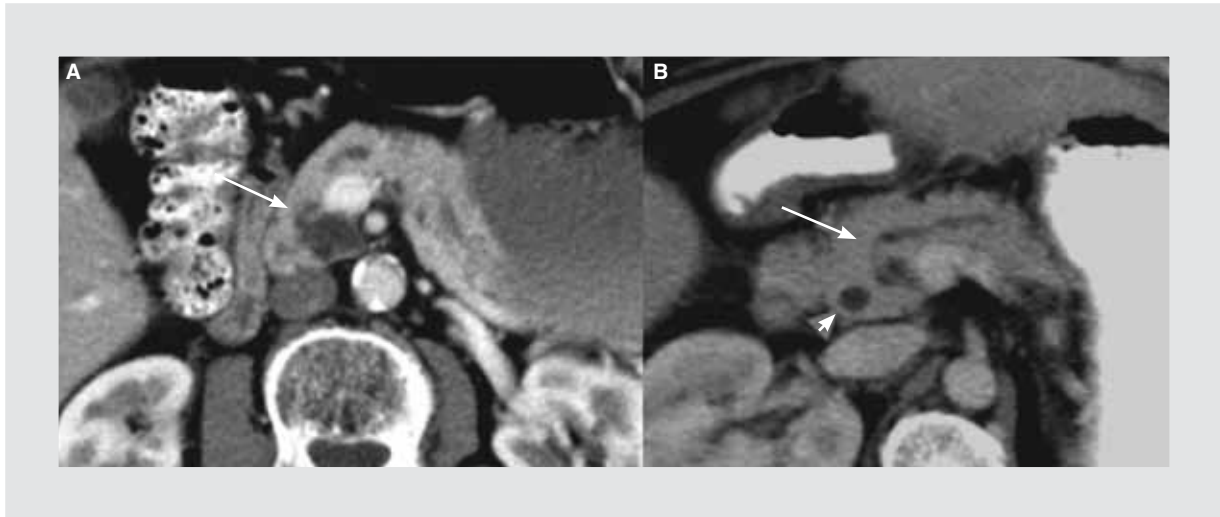


Figura 10. Imágenes en plano axial de TCMD en fase arterial de un paciente de 78 años (A) y TCMD en fase venosa de femenino de 58 años (B). En ambos casos se evidencia lesión focal en el uncus, con patrón de atenuación líquido, contornos ligeramente lobulados y comunicación con el conducto pancreático principal (flechas). Tales hallazgos son altamente sugerentes de TPMI. (cabeza de flecha: vía biliar principal).

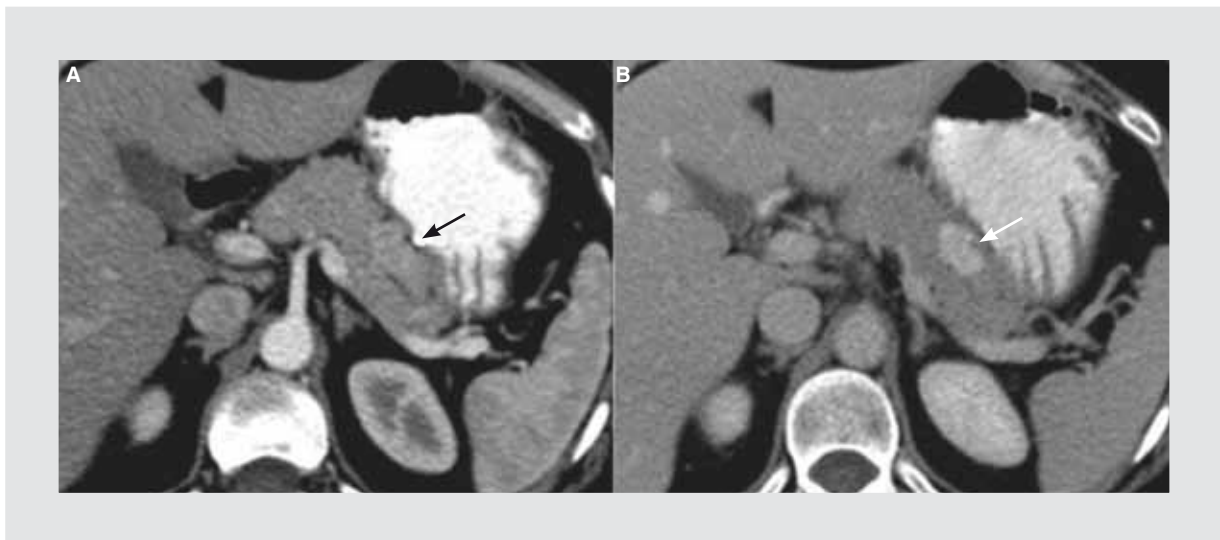


Figura 11. Mujer de 68 años que acudió a control por antecedente de cáncer mamario. TCMD en plano axial en fase arterial (A) y fase venosa (B). Se identifica lesión ovoide en la cola pancreática, bien delimitada y que demuestra reforzamiento temprano alcanzando un máximo en la fase venosa. Los estudios de PET-CT fueron negativos para captación de 18-FDG (no mostrados).

Como se demostró, la caracterización de las LFNP mediante TCMD permite generar una o más probabilidades diagnósticas específicas, siempre y cuando exista una técnica de exploración adecuada con el análisis cuidadoso de las imágenes. No obstante, el papel primario de la TCMD será identificar la LFNP y puntualizar si existen o no indicios de benignidad y sugerir únicamente control, o si existen indicios de malignidad y, en este caso, definir resecabilidad y etapificación.

El ACDP representa la neoplasia pancreática más frecuente, la segunda más frecuente del tubo digestivo, y es la quinta neoplasia más frecuente en adultos^{1,6}.

En nuestra experiencia lo encontramos en más de la mitad de los casos, siendo la entidad patológica de peor pronóstico y el segundo más alto en promedio de edad de presentación (67.7 años), después de los CAS. Se presenta como masa hipovascular, mal delimitada, de realce tardío y comportamiento invasivo-infiltrativo^{1,7}. Es causa de obstrucción del CPP en un estadio temprano de su desarrollo, y que puede ser el único hallazgo^{8,9}. Un 5.4% de los ACDP pueden ser isoatenuantes en diferentes fases, observando únicamente signos indirectos, lo cual está en relación con menor celularidad, tejido acinar intratumoral y ausencia



Figura 12. Hombre con diagnóstico de cáncer de próstata (flecha en B). TCMD contrastada en plano axial, fase arterial, a nivel pancreático (A) y del hueso pélvico (b). Se identifican al menos cuatro lesiones pancreáticas que refuerzan en fase arterial de manera anular (flechas en a) que corresponden a metástasis hipervasculares.

de necrosis¹⁰. El tratamiento potencialmente curativo es la resección quirúrgica con márgenes libres; la TCMD demuestra de manera confiable la afección vascular y define irreseccabilidad o reseccabilidad con o sin necesidad de reconstrucción vascular^{6,7,10}.

En 32% de los casos de ACDP en los que se definió el motivo de la indicación clínica, existió alta sospecha clínica que se corroboró mediante la TCMD, pero como era de esperarse, en una fase avanzada. En el resto de los casos existió baja sospecha (evaluación por dolor abdominal inespecífico en 40%) o fue insospechado (en 28%), siendo un hallazgo incidental en estudios indicados por otros motivos. El tipo de afectación vascular más frecuente fue la «D», que indica invasión vascular y, por ende, irreseccabilidad, a menos que el vaso afectado sea una vena y pueda realizarse reconstrucción de la misma. A partir de estos hallazgos, con el objetivo de detectar un ACDP en estadio temprano, creemos conveniente que, en pacientes mayores a 60 años, con factores de riesgo y/o ante cualquier indicio clínico, deberá indicarse una TCMD multifásica con medio de contraste oral negativo (agua).

Otro tipo de LFNP sólidas son los TNE y las metástasis (frecuentemente hipervasculares), que tienen la particularidad de demostrar reforzamiento desde fases tempranas. Los TNE pueden ser benignos o malignos según su estirpe celular, siendo los más frecuentes los insulinomas, que se caracterizan por tener buen pronóstico y ser funcionantes en un 85%, por lo que las manifestaciones clínicas son relevantes para establecer la sospecha. Los TNE no funcionantes tienden a

ser grandes y con componente líquido. Característicamente, los TNE demuestran hipercaptación en estudios de PET-CT con octreótido¹.

Las neoplasias de contenido con patrón de atenuación líquido son consideradas raras, no obstante, gracias al advenimiento y desarrollo de los métodos de imagen seccionales, principalmente la TCMD, representan hallazgos incidentales encontrados en mayor frecuencia^{11,12}. Su relevancia estriba en diferenciarlas de lesiones inflamatorias (quistes de retención y pseudoquistes), considerando que estos representan el 90% de las lesiones con patrón de atenuación líquido del páncreas. El antecedente de pancreatitis

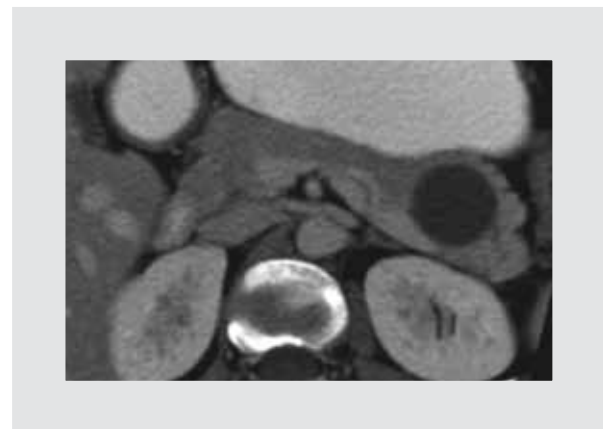


Figura 13. Mujer de 44 años, a quien incidentalmente se le descubre lesión focal en cola pancreática con patrón de atenuación líquida y de contornos lisos, sin septos. Se categorizó como indeterminada por TCMD. La paciente fue sometida a resección quirúrgica del tumor y el estudio de anatomía patológica reportó quiste verdadero.

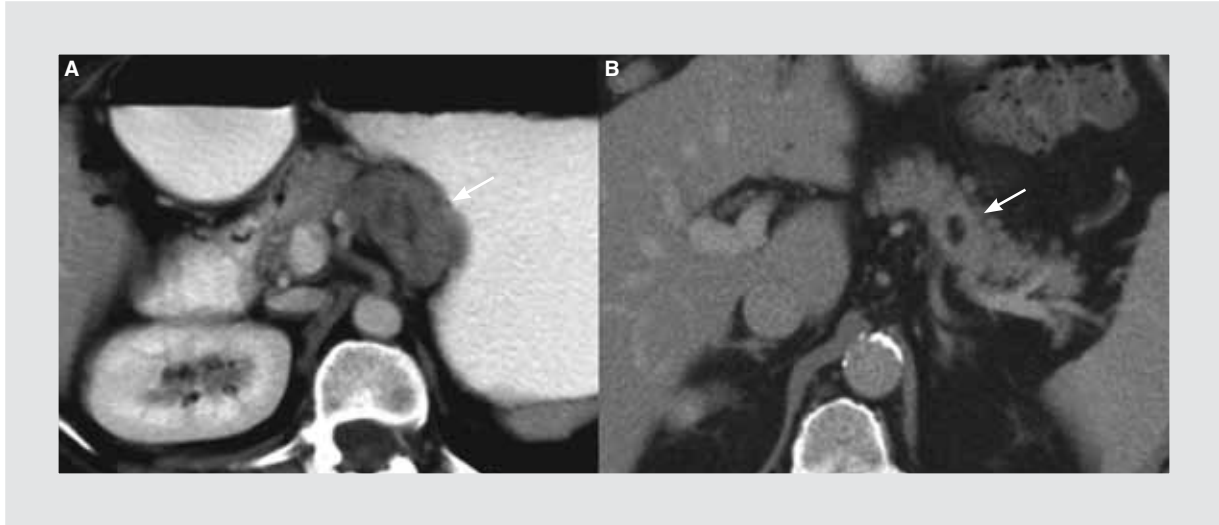


Figura 14. Mujer de 60 años con cáncer broncogénico (a). Imágenes RMP en fase venosa donde se observa imagen ovalada localizada en la porción superior del páncreas en relación con metástasis ganglionar, que simula LFNP (flecha). Paciente masculino de 66 años (b) con TCMD simple donde se demuestra lesión bien delimitada en la cola con densidad similar a la grasa intraperitoneal, en relación con lipoma intrapancreático.

y cambios inflamatorios peripancreáticos son los datos de mayor valor para intuir que se trate de una lesión inflamatoria^{4,13}.

El CAS de páncreas es un tumor de contenido con patrón de atenuación líquido, benigno, que en pacientes asintomáticos no requiere tratamiento quirúrgico. Se caracteriza histopatológicamente por contener múltiples espacios revestidos por epitelio y contenido líquido¹⁴. Se describen tres patrones de presentación; el más frecuente es el poliquístico (70%), en el cual se pueden discernir septos en el interior del tumor; la identificación de cicatriz central asociada a calcificación estelar es considerada patognomónica^{4,15}. El patrón en esponja se presenta en un 20%, y tiene la peculiaridad de contener quistes tan pequeños que sobrepasan la capacidad de resolución de la TCMD y aparenta una lesión sólida¹⁵. El tercer patrón y el menos frecuente es el oligoquístico, que puede llegar a ser unilocular, integrándose al diagnóstico diferencial de LFNP con patrón de atenuación líquido uniloculares¹⁴.

La caracterización de neoplasias con patrón de atenuación en rango de líquido, en relación con el tamaño de los lóculos, desde nuestra perspectiva no representa un dato útil debido a la variabilidad de tamaños que pueden presentar los CAS y TMQ dependiendo de la naturaleza del tumor, así como las diferencias de tamaño entre lóculos centrales y periféricos, además de la subjetividad de las mediciones realizadas mediante TCMD.

Los tumores productores de mucina, como son el tumor papilar mucinoso intraductal (TPMI) y el TMQ, tienen potencial maligno y requieren resección⁴. El TMQ se presenta casi exclusivamente en mujeres y se localiza frecuentemente en cuerpo o cola. Mediante TCMD se demuestra una masa uniloculada o multiloculada de contornos lisos, con paredes y septos gruesos que refuerzan en fases contrastadas. No se comunica con el CPP pero pueden comprimirlo. La presencia de calcificaciones es indicativo de mayor grado de malignidad^{1,4,16}.

El TPMI puede originarse en una rama ductal secundaria, en el CPP o afectar a ambos (TPMI combinado). La combinación de contornos lobulados con aspecto en racimo de uvas, localización en el *uncus*, e imágenes sugerentes de continuidad con el CPP, son los hallazgos de mayor valor en TCMD para la caracterización de TPMI de rama secundaria, y en caso de estar asociados a dilatación del CPP podríamos inferir TPMI combinado. Las publicaciones consultadas indican que la comunicación con el CPP es signo altamente sugerente del diagnóstico, pero solo es observado entre un 3-16%, y debe diferenciarse de los pseudoquistes, ya que en estos también puede haber comunicación con el CPP^{1,7,11,17,18}. No obstante, en nuestra experiencia demostramos que es posible y frecuente la identificación de comunicación al conducto pancreático principal siempre y cuando se realice un análisis cuidadoso de la imagen.

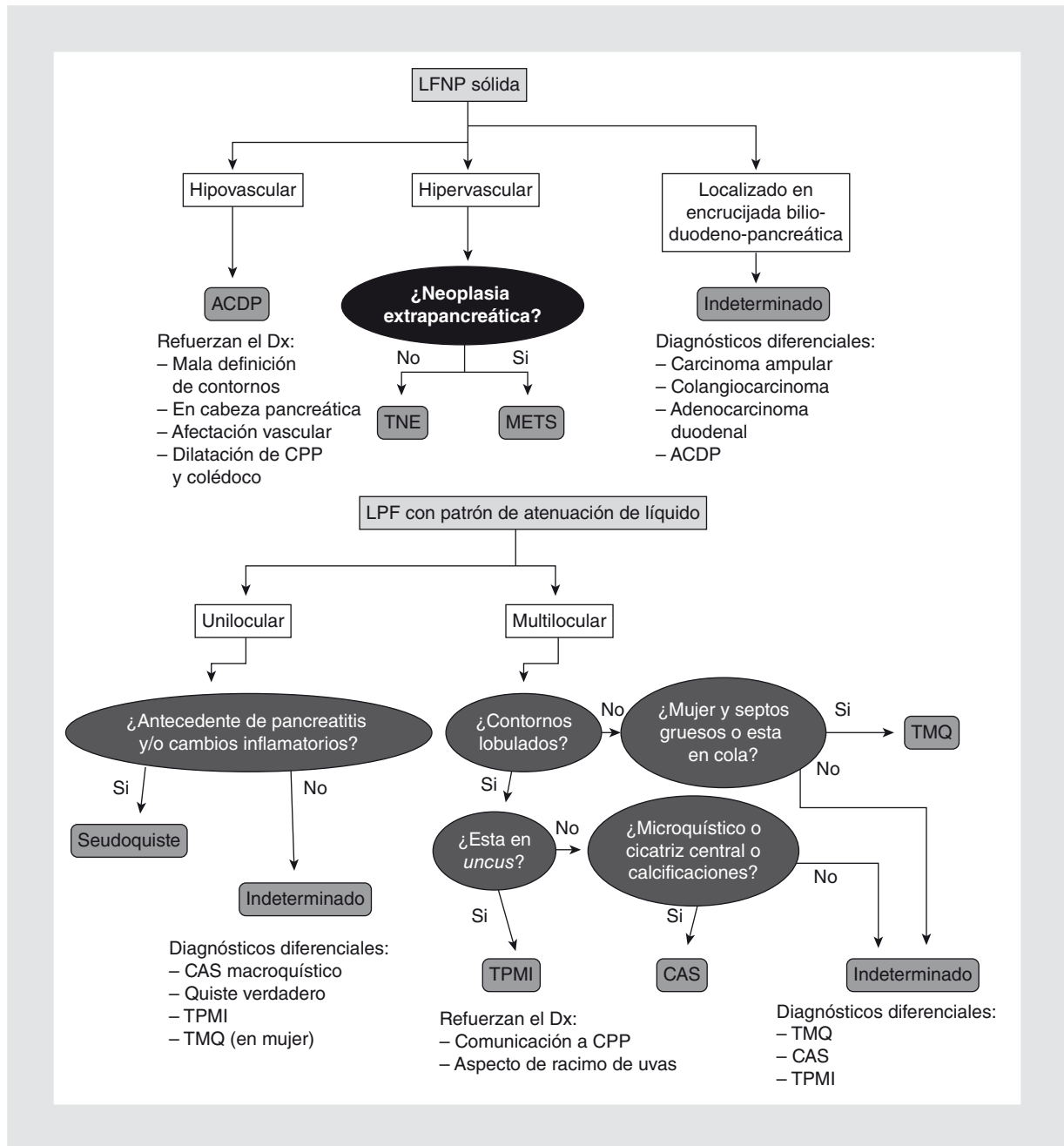


Figura 15. Algoritmo diagnóstico de las LFNP.

Se informaron casos de presentación de tumores pancreáticos asociados a pancreatitis aguda y, por ende, como probable causa desencadenante, siendo el TPMI el más frecuentemente implicado^{11,19}. El TPMI de CPP tiene mayor riesgo de ser maligno⁷, principalmente si está asociado a importante dilatación del CPP y a la identificación de imágenes papilares o nódulos en su interior¹¹. Una lesión caracterizada como TPMI de rama secundaria, de 3 cm de diámetro y sin nódulos, es muy poco probable

de contener cáncer, y únicamente debe controlarse periódicamente¹².

En general, la mayor parte de las series publicadas coinciden en que las LFNP con patrón de atenuación líquido pequeñas (< 3 cm), uniloculares, sin componente sólido y todas menores de 2 cm, tienen bajo riesgo de malignidad, por lo tanto, la vigilancia por tomografía es suficiente para su manejo¹¹. Sin embargo, la decisión terapéutica final depende de la más extensa y precisa caracterización posible de la lesión.

Algunas LFNP sólidas pueden tener contenido líquido por degeneración hidrópica o necrosis (ACDP, TNE, tumor pseudopapilar sólido, metástasis) y simular una neoplasia quística. Es necesario diferenciarlos, ya que el pronóstico de las neoplasias quísticas es mejor que el del ACDP⁴.

El tumor pseudopapilar sólido (TPPS) es un tumor de baja malignidad que se presenta principalmente en mujeres menores de 35 años, y con mayor predisposición el grupo étnico afroamericano. Se manifiesta como una masa encapsulada heterogénea por áreas de hemorragia y necrosis^{1,20}.

En conclusión, existen múltiples condiciones que pueden simular LFNP, entre las que se mencionan los lipomas, infiltración grasa focal²¹, divertículos duodenales intrapancreáticos, pancreatitis focal aguda y pancreatitis autoinmune, que representan entidades patológicas benignas²². Algunos tumores intraabdominales también pueden simular lesión pancreática por cercanía y/o contigüidad²³.

La TCMD, con un adecuado protocolo de exploración y análisis cuidadoso de las imágenes, es un método de diagnóstico por imagen óptimo y accesible para identificar y caracterizar las LFNP, lo cual permite guiar y establecer una estrategia de manejo médico y/o quirúrgico adecuado, específico y oportuno.

La capacidad profesional del médico radiólogo debe incluir el conocimiento de las LFNP, lo que le permitirá caracterizar este tipo de lesiones al explorar la información que brinda la TCMD, y de esta manera sugerir uno o varios diagnósticos diferenciales.

El conocimiento estructurado de la evidencia médica actual, contar con datos clínicos y un estudio de TCMD técnicamente óptimo son las herramientas de las cuales se vale el médico radiólogo para realizar un adecuado análisis de las LFNP. Según nuestra experiencia y revisión de la evidencia médica actual, proponemos un algoritmo diagnóstico que pretende, de manera metódica, guiar al médico radiólogo en la toma de decisiones para dictaminar su impresión diagnóstica (Fig. 15).

Bibliografía

- Federle MP, Anne VS, Chen JJ, Guliani-Chabra S. Pancreas. In: Federle MP, Jeffrey RB, Desser TS, Anne VS, Eraso A. Diagnostic imaging: abdomen. 1.^a ed. Manitoba, Canadá: Amirsys; 2005. p. II,3,2-63.
- Horwhat JD, Gerke H, Acosta RD, Pavey DA, Jowell PS. Focal or diffuse "fullness" of the pancreas on CT. Usually benign, but EUS plus/minus FNA is warranted to identify malignancy. JOP. 2009;10:37-42.
- Fernández-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. Arch Surg. 2003;138:427-33.
- Sahani DV, Kadaviegere R, Saokar A, Fernández-del Castillo C, Brugge WR, Hahn PF. Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management. Radiographics. 2005;25:1471-84.
- Loyer EM, David CL, Dubrow RA, Evans DB, Charnsangavej C. Vascular involvement in pancreatic adenocarcinoma: reassessment by thin-section CT. Abdom Imaging. 1996;21:202-6.
- Lall CG, Howard TJ, Skandarajah A, Hewitt JM, Aisen AM, Sandrasegaran K. New concepts in staging and treatment of locally advanced pancreatic head cancer. AJR. 2007;189:1044-50.
- Takeshita K, Kutomi K, Haruyaa T, et al. Imaging of early pancreatic cancer on multidetector row helical computed tomography. Br J Radiol. 2010;83:823-30.
- Kalb B, Sarmiento JM, Kooby DA, Adsay NV, Martín DR. MR imaging of cystic lesions of the pancreas. Radiographics. 2009;29:1749-65.
- Tanaka S, Nakao M, Loka T, Takakura R, Takano Y, Tsukuma H. Slight dilatation of the main pancreatic duct and presence of pancreatic cysts as predictive signs of pancreatic cancer: a prospective study. Radiology. 2010;254:965-72.
- Brugel M, Rummeny EJ, Dobritz M. Vascular invasion in pancreatic cancer: value of multislice helical CT. Abdom Imaging. 2004;29:239-45.
- Kim JH, Park SH, Yu ES, et al. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. Radiology. 2010;257:87-96.
- García-Figueiras R, Villalba Martín C, García-Figueiras A, et al. The spectrum of cystic masses of the pancreas: imaging features and diagnostic difficulties. Curr Probl Diagn Radiol. 2007;36:199-212.
- Ferrone CR, Correa-Gallego C, Warshaw AL, et al. Current trends in pancreatic cystic neoplasms. Arch Surg. 2009;144:448-54.
- Goh BK, Tan YM, Chung YF, et al. Non-neoplastic cystic and cystic-like lesions of the pancreas: may mimic pancreatic cystic neoplasms. ANZ J Surg. 2006;76:325-31.
- Choi J, Kim M, Lee J, et al. Typical and atypical manifestations of serous cystadenoma of the pancreas: imaging findings with pathologic correlation. AJR. 2009;193:136-42.
- Kim HJ, Lee DH, Ko YT, Lim JW, Kim HC, Kim KW. CT of serous cystadenoma of the pancreas and mimicking masses. AJR. 2008;190:406-12.
- Sun HY, Kim SH, Kim MA, Lee JY, Han JK, Choi BI. CT imaging spectrum of pancreatic serous tumors: based on new pathologic classification. EJR. 2010;75:65-75.
- Irie H, Yoshimitsu K, Tajima T, et al. Imaging spectrum of cystic pancreatic lesions: learn from atypical cases. Curr Probl Diagn Radiol. 2007;36:213-26.
- Kim SY, Le JM, Kim SH, et al. Macrocystic neoplasms of the pancreas: CT differentiation of serous oligocystic adenoma from mucinous cystadenoma and intraductal papillary mucinous tumor. AJR. 2006;187:1192-8.
- Matthew NT, Paul RD, Yang CK. Pancreatic imaging current and emerging technologies. Pancreas. 2006;33:211-20.
- Choi JY, Kim MJ, Kim JH, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: typical and atypical manifestations. AJR. 2006;187:178-86.
- Hague J, Amin Z. Focal pancreatic lesion: can a neoplasm be confidently excluded? Br J Radiol. 2006;79:627-9.
- Kawamoto S, Horton KM, Lawler LP, Urban RH, Fishman EK. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: can benign lesions be differentiated from malignant lesions with multidetector CT? Radiographics. 2005;25:1451-68.

Lupus eritematoso sistémico (LES): genómica de la enfermedad

Rafael Velázquez-Cruz¹, Silvia Jiménez-Morales¹, Julián Ramírez-Bello¹, Irma Aguilar-Delfín¹,
Guadalupe Salas-Martínez¹, Vicente Baca Ruíz² y Lorena Orozco Orozco^{1*}

¹Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, SSA, México; ²Departamento de Reumatología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., México

Resumen

El LES es el prototipo de las enfermedades autoinmunes en las que la respuesta inmune se dirige contra una gran variedad de antígenos propios, dando como resultado daño en múltiples órganos y sistemas. Esta entidad afecta principalmente al sexo femenino (> 90%) y en alrededor del 15% de los casos se manifiesta durante la infancia.

El LES es una enfermedad compleja en la cual existen tanto factores genéticos (alelos de susceptibilidad o protección) como ambientales (infecciones, fármacos, estrés, etc.), que contribuyen a su desarrollo.

La identificación de factores genéticos de riesgo para LES se ha obtenido a través de análisis de ligamiento en familias multicasos y estudios de asociación, ya sea bajo un diseño de casos y controles, ya sea basados en familias. Los resultados de estos análisis señalan varios genes cuyas variantes se asocian a susceptibilidad a LES y constituyen el primer paso para entender los mecanismos moleculares que definen a la enfermedad.

Esta revisión tiene como objetivo describir los avances más recientes de la genómica del LES y mostrar los hallazgos obtenidos a través de la investigación genética de esta entidad en la población mexicana.

PALABRAS CLAVE: LES. Genes de susceptibilidad. Estudios de asociación. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Población mexicana. Autoinmunidad.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is the prototype of autoimmune diseases with multiple autoantigens as targets, resulting in damage to many organs of the body. The disease is more common in females (> 90%) and around 15% of the cases present during childhood.

Systemic lupus erythematosus is a complex disease in which both genetic (susceptibility/protection alleles) and environmental factors (infections, drugs, stress, etc.) contribute to its development.

The current knowledge on genetic factors involved in SLE is based on the results of linkage analyses in multi-case families as well as from case-control or family-based genetic association studies. These types of genetic analyses have contributed to identifying susceptibility genes and constitute the first step towards understanding the molecular mechanisms underlying SLE.

The aim of this review is to provide a current picture of the genes identified as susceptibility factors for SLE, and to highlight the ones described in the Mexican population.

KEY WORDS: Systemic lupus erythematosus. Susceptibility genes. Association studies. SNP. Mexican mestizo population. Autoimmunity.

Correspondencia:

*Lorena Orozco Orozco

Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas

Instituto Nacional de Medicina Genómica

Periférico Sur n.º 4809

Col. Arenal Tepepan, C.P. 14610, México, D.F.

E-mail: lorozco@inmegen.gob.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 10-08-2012

Fecha de aceptación: 27-01-2012

Introducción

En la última década hemos sido testigos de la impresionante transición que ha sufrido la genética humana con la secuenciación del genoma humano y la identificación de millones de variaciones en la secuencia de ADN, de las cuales las más comunes son los SNP¹⁻³. Este conocimiento ha dado surgimiento a la medicina genómica, la cual se refiere al entendimiento de la función de los genes, de sus variantes alélicas y de las interacciones gen-gen-ambiente, a fin de lograr un diagnóstico más predictivo y un tratamiento más individualizado. Diversos estudios han demostrado que el número y la importancia relativa de las variantes genéticas vinculadas al riesgo de padecer enfermedades altamente prevalentes como diabetes, asma, cáncer, entidades cardiovasculares, autoinmunes, etc., pueden mostrar diferencias interétnicas, esto es, que la magnitud del efecto de las variantes genéticas puede variar radicalmente dependiendo de si el individuo es caucásico, africano, amerindio, mestizo, etc.

El objetivo de esta revisión es discutir los aspectos genómicos más relevantes del LES, incluyendo los hallazgos genéticos obtenidos en la población mexicana.

LES

Aspectos generales

El LES es el prototipo de las enfermedades autoinmunes, se presenta con una prevalencia de un caso por cada 2,500 individuos⁴ y afecta principalmente a las mujeres, con una relación femenino:masculino de 3:1 antes de la pubertad y de 9:1 después de esta⁵. Se estima que el 15-17% de todos los casos de LES inician en la edad pediátrica (LESp)⁶ y se ha sugerido que en población hispana y afroamericana esta proporción es mayor⁷.

El LES se caracteriza por la producción de una gran variedad de autoanticuerpos, principalmente contra ADN de doble cadena (anti-dsADN), activación del complemento, depósito de complejos inmunes y daño a múltiples órganos y sistemas. El diagnóstico de LES se establece cuando el paciente cumple al menos con cuatro de los 11 criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) (Tabla 1)⁸.

Tabla 1. Criterios del ACR para la clasificación del LES⁸

1. Eritema malar	
2. Erupción discoide	
3. Fotosensibilidad	
4. Úlceras orales	
5. Artritis	
6. Serositis:	a) Pleuritis, dolor o derrame pleural b) Pericarditis
7. Alteraciones renales:	a) Proteinuria más de 0.5 g/24 h b) Cilindros celulares: hemoglobina
8. Afectación neurológica:	a) Convulsiones b) Psicosis
9. Alteraciones hematológicas:	a) Anemia hemolítica b) Leucopenia c) Linfopenia d) Trombocitopenia
10. Alteraciones inmunológicas:	a) Anticuerpos anti-ADN elevado b) Anticuerpos anti-Smith c) Anticuerpos APL
11. Anticuerpos	ANA en valores elevados

LES: una enfermedad compleja

Etiología

El LES es una enfermedad multifactorial en cuyo desarrollo se han implicado dos factores básicos: ambientales y genéticos⁹. Dentro de los pocos factores ambientales que se han logrado asociar con el desarrollo de lupus se encuentran la luz ultravioleta, algunas infecciones como la ocasionada por el virus de Epstein-Barr y el hábito de fumar^{10,11}.

Por otra parte, la existencia del componente genético en LES se fundamenta principalmente en la agregación familiar (10-20%) y la alta concordancia en gemelos monocigotos (24-58%), la cual es aproximadamente 10 veces mayor que en gemelos dicigotos (2-5%)⁹, datos que han permitido estimar que la fracción de la enfermedad que puede ser atribuible a los genes (heredabilidad) es aproximadamente del 66% y que el riesgo de los hermanos de padecer LES (λ_s) es relativamente más alto ($\lambda_s = 8-29$) que para otras entidades autoinmunes^{12,13}. De hecho, se estima que la prevalencia del LES en los familiares de primer grado es 66 veces mayor que en la población general (2.64 vs 0.04 por 100 afectados con LES e individuos sanos, respectivamente)¹⁴,

y se ha documentado que esta incrementa cuando existe un familiar de primer grado con otra enfermedad autoinmune (4.1%), especialmente si hay más de un afectado en la familia (11.3%).

Estrategias en el mapeo genético en LES

Como en todas las enfermedades multifactoriales, para la identificación de los genes involucrados en el LES se han utilizado principalmente los estudios de ligamiento (Fig. 1 A), asociación (Fig. 1 B) y expresión (Fig. 1 C), los cuales en ocasiones deben realizarse concatenadamente para validar los hallazgos. En los estudios de asociación y de expresión se utilizan dos estrategias principales: análisis de genes candidato y escaneo completo del genoma. Este último también se utiliza ampliamente en los estudios de ligamiento. Actualmente, la mayoría de la investigación genética de las enfermedades complejas se basa en la búsqueda de variaciones genéticas asociadas a su prevalencia y que puedan estar involucradas en su etiopatogenia, principalmente SNP¹⁻³. Estos polimorfismos son los marcadores ideales para el mapeo de genes, especialmente en estrategias de asociación, ya que son los más comunes y se pueden caracterizar con precisión con herramientas moleculares relativamente accesibles. Se estima que existen casi 20 millones de ellos¹⁻³, de los cuales alrededor de 12 millones son conocidos y están disponibles en bases de datos públicas (<http://www.ncbi.nih.gov/SNP/>).

Estudios de genes candidato

Estos estudios incluyen la tipificación de polimorfismos en genes cuya función sugiere su participación en la fisiopatología de la entidad, localizados en *loci* ligados a esta o que han sugerido asociación con la enfermedad en modelos animales. También es posible llevar a cabo el análisis de expresión de genes candidato, aunque es menos utilizado que los estudios de asociación, ya que la expresión de muchos de estos genes es tejido-específica y la obtención de la muestra adecuada puede presentar dificultades.

El análisis de polimorfismos en genes candidato es la estrategia de elección en las enfermedades complejas, ya sea en estudios de asociación comparando casos y controles no relacionados o en diseños basados en familias (tríos) (Fig. 1 B). En los estudios de casos y controles, cuando el polimorfismo de interés se presenta con una frecuencia significativamente mayor en los pacientes, se dice que se encuentra

asociado a la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad.

Una de las principales limitaciones de este tipo de diseño es la estratificación de la población¹⁵, que ocurre principalmente en poblaciones mezcladas como la mexicana. Esta desventaja puede ser resuelta con estudios de asociación basados en familias, donde se compara la frecuencia con la cual los padres heterocigotos transmiten un alelo específico o su forma alterna al hijo afectado (prueba de desequilibrio de transmisión [TDT]). Una desviación significativa de la frecuencia de transmisión esperada para cualquiera de los dos alelos (50%) (TDT positiva) sugiere que este se encuentra involucrado en la etiología de la enfermedad^{15,16}.

Tanto en el diseño de casos y controles como en el basado en familias pueden resultar falsas asociaciones por desequilibrio de ligamiento (DL). Se dice que existe DL en una región cromosómica cuando hay un grupo de marcadores (haplotipos) que tienden a transmitirse conjuntamente (Fig. 2). El DL puede dar falsas asociaciones para SNP que no están funcionalmente implicados en la enfermedad.

Escaneo completo del genoma

Esta es una estrategia que incluye el análisis de miles de polimorfismos distribuidos a lo largo de todo el genoma. Este abordaje permite identificar *loci* ligados (análisis de ligamiento) o polimorfismos asociados (análisis de asociación) a la etiopatogenia de las enfermedades complejas.

Análisis de ligamiento

Los estudios de ligamiento fueron de los primeros abordajes para la identificación de genes candidato. En estos estudios se incluyen familias con múltiples individuos afectados y se identifican los *loci* que contienen marcadores genéticos que son heredados junto con la enfermedad (Fig. 1 A). Esta cosegregación podría estar dada porque el marcador se encuentra alelamente o dentro del gen responsable de la enfermedad, como en las entidades monogénicas, o de la susceptibilidad a padecerla, como en los trastornos multifactoriales¹⁵.

En los últimos años se han realizado varios análisis de ligamiento en LES y se han identificado más de 60 *loci* potenciales de susceptibilidad^{9,17}. De estos, sólo nueve (1q23, 1q31-32, 1q41-43, 2q37, 4p16, 6p11-p21, 10q22-23, 12q24 y 16q12-13) se han replicado en

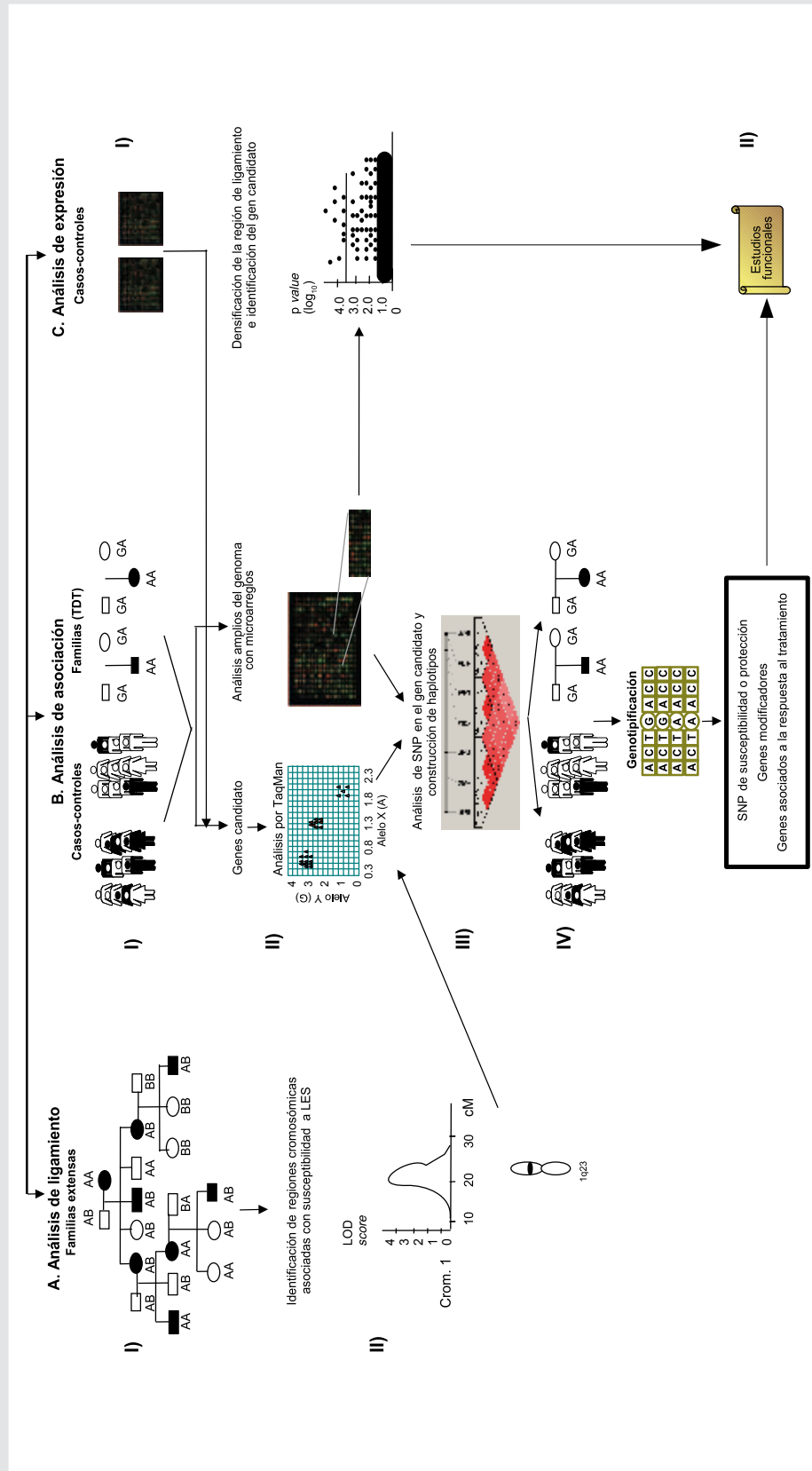


Figura 1. Estrategia para el mapeo de genes en enfermedades complejas. I: análisis de ligamiento. A: en el pedigrée se ilustra la cosegregación de marcadores polimórficos (AA BB) en una familia con varios individuos afectados. B: se ilustra el resultado del análisis de ligamiento de los marcadores con la enfermedad y la identificación del locus 1q23 que revela un «logarithm [base 10] of odds» (LOD) score > 3. II: análisis de asociación. A: se muestran los grupos de individuos en un estudio de asociación: casos-contróles y basado en familias. B: estrategias metodológicas: discriminación alélica por TaqMan y estudio amplio del genoma por microarreglos (análisis denso de SNP). C: se muestra el resultado de la construcción de haplotipos por el programa HAPLOVIEW. La intensidad del color y los números en el mapa muestran el grado de DL. D: comparación de la distribución de los alelos en casos y contróles y transmisión del alelo de padres heterocigotos a sus hijos afectados (TDT). III: análisis de expresión. Se muestra el análisis de ADN complementario (cADN) por microarreglos mediante el cual se identifican genes que se expresan diferencialmente entre casos y contróles (genes candidato). Los genes identificados en este estudio también requieren ser validados a través de estudios de casos y contróles o estudios funcionales.

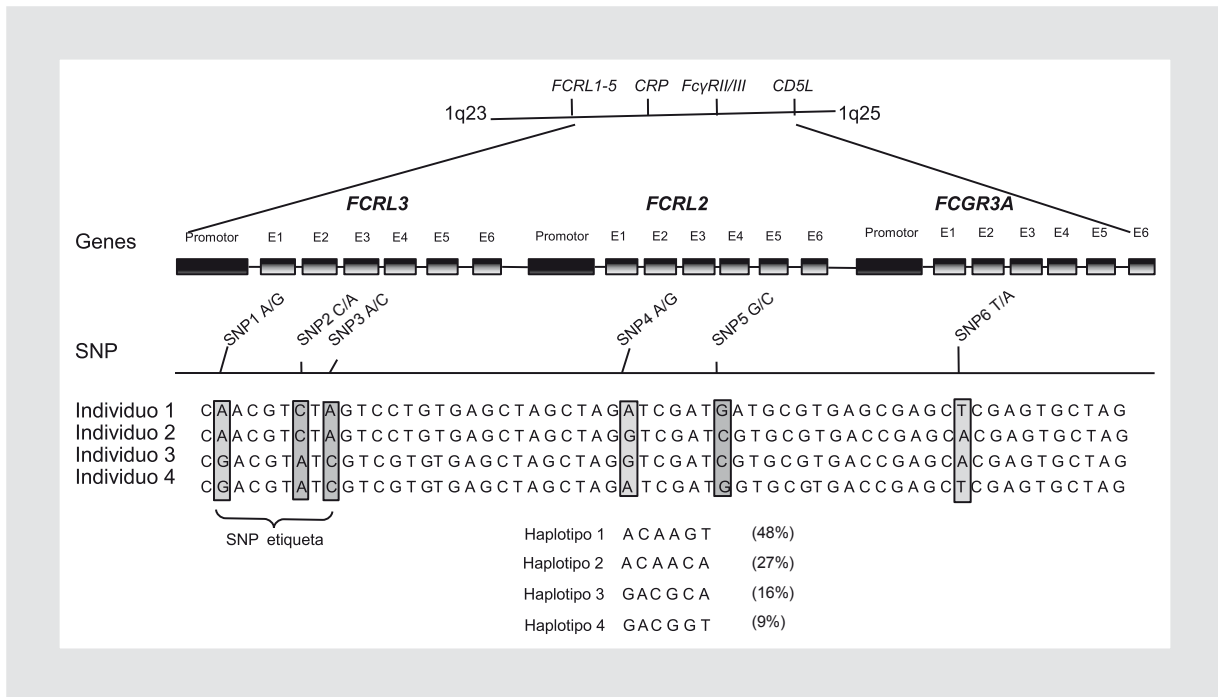


Figura 2. Análisis de haplotipos. Se muestra la combinación de alelos que tienden a segregar juntos, es decir, los haplotipos derivados de los SNP de la región 1q23-25. El efecto de los SNP en la etiopatogenia de una enfermedad puede ser en forma individual o como haplotipos. El DL observado entre los alelos A-C-A-A-G-T (haplotipos) de los SNP 1-2-3-4-5-6 puede dar falsas asociaciones para los SNP que no están implicados de manera funcional. Cuando se ha establecido que una región está en DL, el análisis de sólo uno de los polimorfismos permite deducir el genotipo del resto, por lo que se catalogan como SNP etiqueta.

varias poblaciones¹⁷. Estos loci contienen polimorfismos en los genes *CRP*, *FCGR2A*, *FCGR3A*, *PARP1*, *PDCD1*, *HLA-DRB1*, *C2* y *C4*, los cuales son candidatos para la susceptibilidad a LES¹⁷⁻²⁵. Cualquier polimorfismo que se encuentre en un bloque con alto DL puede funcionar como Tag SNP o SNP etiqueta, con lo que analizando sólo uno de ellos se puede deducir el genotipo en el resto de los marcadores (Fig. 2)²⁶.

Estudios de asociación por microarreglos

A la fecha, existen 11 estudios de asociación por microarreglos en LES; de estos, ocho son estudios de asociación amplios del genoma (*genome-wide association studies* [GWAS]) en pacientes adultos y tres son estudios de asociación a gran escala (menos de 50,000 SNP), uno de los cuales fue realizado en niños²⁷⁻³⁷. Los GWAS lograron la identificación de los nuevos genes candidato *PXK*, *BANK1*, *TNFAIP3*, *BLK*/*C8orf13*, *KIAA1542*, *ITGAM*, *EST1*, *IKZF1*, *RASGRP3*, *SLC15A4*, *TNIP1*, *WDFY4*, *LRRC20*, *PPM1H*, *LPAR1*, *ANKS1A*, *VSI62* y de nuevas regiones cromosómicas (7q11.23, 10q11.22, 11q23.3 y 16p11.2) asociadas a LES. Además, confirmaron asociaciones con genes previamente descritos, como *HLA*, *IRF5*, *FCGR2A*, *PTPN22*,

TNFSF4, *BLK*, *BANK1*, *TNFAIP3*, *IL10*, *STAT4*^{27,29-35}. Mientras que los estudios de asociación a gran escala han contribuido a la identificación de los genes *ITPR3*, *PRDM1*, *TNIP1*, *JAZF1* y *UHRF1BP1*^{28,36}, el estudio realizado en pacientes caucásicos e hispanos con LESp documentó asociación con los genes *SELP* e *IRAK1*³⁷.

Genes candidato asociados a LES

Actualmente, se han reportado más de un centenar de genes candidato asociados con LES principalmente en población adulta; sin embargo, únicamente alrededor de 50 han mostrado resultados consistentemente reproducibles. Dentro de estos genes se incluyen aquellos que codifican para proteínas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (*HLA-II*), la cascada del complemento (*ITGAM*), la activación de células B (*FCGR2A*), componentes de la vía de señalización del interferón de tipo I (*IRF5*, *IRAK*, *TREX1* y *TNFAIP3*), proteínas reguladoras de la transducción de señales en células B y T (*BLK*, *BANK1*, *PTPN22*, *PDCD1* y *CTLA4*) y otras proteínas implicadas en la regulación inmune, la inflamación, la quimioatracción, la maduración de las células dendríticas y la pérdida

Tabla 2. Ejemplos de genes candidato con alta evidencia de asociación en LES

Gen	OR	p	Población ^{ref}
<i>HLA</i>	1.98	2.0×10^{-60}	Caucásica ²⁸
	2.36	1.7×10^{-52}	Caucásica ²⁹
	–	3.0×10^{-21}	Caucásica ³⁰
	1.90	1.42×10^{-12}	Asiática ³¹
<i>STAT4</i>	1.51	5.17×10^{-42}	Asiática ³¹
	1.57	1.4×10^{-41}	Caucásica ²⁸
	–	8.96×10^{-14}	Caucásica ³⁰
	2.10	2.41×10^{-8}	Mexicana ³⁹
<i>ETS1</i>	1.37	1.77×10^{-25}	Asiática ³¹
	1.29	2.33×10^{-11}	Asiática ³²
<i>BLK</i>	0.69	2.09×10^{-24}	Asiática ³¹
	1.35	7.9×10^{-17}	Caucásica ²⁸
	1.39	1.0×10^{-10}	Caucásica ³⁰
<i>IRF5</i>	1.88	5.8×10^{-24}	Caucásica ²⁸
	1.54	3.6×10^{-19}	Caucásica ²⁹
	1.43	8.14×10^{-19}	Asiática ³¹
	10.46	1.26×10^{-21}	Mexicana ⁴⁰
<i>ITGAM</i>	1.62	1.61×10^{-23}	Caucásica ²⁹
	1.43	1.90×10^{-20}	Caucásica ²⁸
	1.33	3.0×10^{-11}	Caucásica ³⁰
	1.68	0.002	Mexicana ⁴¹
<i>WDFY4</i>	1.30	2.33×10^{-12}	Asiática ³²
<i>BANK1</i>	1.38	3.7×10^{-10}	Caucásica e hispana ³⁵
	1.11	8.3×10^{-4}	Caucásica ²⁸
<i>FCGR2A</i>	0.74	6.8×10^{-7}	Caucásica ²⁹
	1.16	4.1×10^{-4}	Caucásica ²⁸
<i>PTPN22</i>	1.35	3.4×10^{-12}	Caucásica ²⁸
	1.53	5.2×10^{-6}	Caucásica ²⁹
	3.09	0.006	Mexicana ⁴²

de la tolerancia inmunológica¹². Cabe mencionar que los genes *HLA*, *STAT4*, *ETS1*, *ITGAM*, *IRF5*, *WDFY4*, *BANK1*, *FCGR2A* y *PTPN22* son algunos de los que han mostrado un mayor nivel de asociación; además, *STAT4*, *ITGAM*, *IRF5* y *PTPN22* han mostrado asociación a LES en población mexicana (Tabla 2)^{28-32,35,38-42}.

Genes candidato asociados a LESp

Los estudios de asociación en el LESp son escasos; hasta donde sabemos, se han realizado sólo 10 análisis en poblaciones diferentes a la mexicana, documentándose asociación con los genes *SELP*, *IRAK1*, *RANTES*, *OR α* , *β 2GP1*, *IRF5*, *PTPN22*, *KLRG1*, *IL6*, *PTPRT*, *TLR8* y *CASP10*, pero no para *TP53* y *MBL*^{37,43-50}.

Estudios de la genómica del LES en México

En población mexicana existen pocos estudios relacionados con la genómica del LES; a continuación se describen algunos de estos genes.

Genes *HLA*

De los genes que se han relacionado con mayor participación en la susceptibilidad a LES se encuentra *HLA*, el cual tiene un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmune. En un estudio de casos y controles realizado en adultos mexicanos se encontró asociación del alelo DRB*0301 de *HLA*, del polimorfismo 1267A/B del gen *HSP70-2* y del –238G/A del *TNF- α* con el riesgo para desarrollar LES⁵¹. En población mexicana la asociación de *TNF- α* con esta entidad se ha descrito tanto en adultos como en niños, aunque el alelo de susceptibilidad en edad pediátrica fue el –308A⁵². Cabe señalar que en la mayoría de las poblaciones se ha reportado asociación del alelo –308A con LES⁵³: de hecho, parece ser que este alelo incrementa la expresión de *TNF- α* y, consecuentemente, de otras citocinas proinflamatorias^{54,55}.

A la fecha, no se conoce completamente el mecanismo por el cual los genes de la región de complejo mayor de histocompatibilidad podrían determinar la susceptibilidad a LES, pero es posible que diferentes patrones de expresión influyan significativamente en la regulación inmunológica.

Gen *IRF5*

Sigurdsson, et al.⁵⁶ fueron los primeros en reportar asociación entre *IRF5* con LES en individuos de origen nórdico. *IRF5* es un miembro de la familia de factores de transcripción de los interferones de tipo 1 que regula las respuestas inmune e inflamatoria mediante la inducción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (*TNF- α*), interleucina 12 (*IL-12*) e interleucina 6 (*IL-6*), cuya sobreexpresión es una de las principales características del LES⁵⁷. En un estudio realizado en niños mexicanos, se reportó que un haplotipo (TCA) del gen *IRF5* confiere riesgo para padecer LES y que, en estado homocigoto, este confiere uno de los riesgos más altos reportados para la enfermedad (*odds ratio* [OR]: 10.46). Interesantemente, la frecuencia de este haplotipo en la población mexicana es más alta que en la europea (20 vs 10.2%)⁴⁰.

Gen PDCD1

El gen 1 de muerte celular programada (*PDCD1*) codifica un inmunorreceptor que pertenece a la misma familia de receptores coestimuladores CD28/CTLA4/ICOS y juega un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia inmune periférica⁵⁸.

El intrón 4 de este gen contiene un SNP (PD1.3G/A) dentro de una región potenciadora de la transcripción (*enhancer*) donde se une el factor de transcripción 1 relacionado con *runt* (*RUNX1*). Se propone que el alelo A de este SNP disminuye la afinidad de *RUNX1*, lo que trae como consecuencia un aumento de la actividad linfocítica, y, por lo tanto, el umbral para resistir la respuesta inmune contra lo propio es más bajo. PD1.3G/A se ha asociado con la susceptibilidad para desarrollar LES en suecos, euroamericanos y mexicanos^{59,60}. De hecho, la asociación descrita en mexicanos se ha observado tanto en adultos como en niños. Parece ser que este SNP afecta principalmente a la población europea, ya que en la población mexicana el alelo de riesgo tiene la frecuencia más baja reportada hasta la fecha (2.0%)⁶⁰.

Gen PTPN22

Uno de los genes que ha mostrado resultados más consistentes en las distintas poblaciones estudiadas es el que codifica para la proteína LYP, también llamada tirosina fosfatasa, *PTPN22*. La proteína LYP se une a través de un dominio rico en prolina al dominio SH3 de la cinasa Csk. El SNP PTPN22 1858C/T asociado a LES conduce a la sustitución de una arginina (R) por un triptófano (W) en el codón 620 (R620W). El alelo 620W evita la formación del complejo LYP/Csk y, por lo tanto, inhibe la supresión de la activación de las células T, condición que puede resultar en una respuesta autoinmune⁶¹. Una observación interesante en la población mexicana es que el OR que confiere este alelo para desarrollar LES es más alto (3.09) que en cualquier otra población (1.42-2.56)^{42,62}.

Región STAT1-STAT4

En un estudio donde se incluyeron pacientes de diferentes poblaciones (España, Alemania, etc.), incluyendo adultos y niños mexicanos, se identificaron varios haplotipos asociados con LES contenidos en el gen *STAT4* y la región intergénica *STAT1-STAT4*³⁹. Sin

embargo, en la población pediátrica mexicana sólo una variante localizada en la región intergénica (rs1467199) mostró evidencia de asociación con LES³⁹.

Gen ITGAM

ITGAM codifica para la cadena α de la integrina α M/ β 2 y está involucrado principalmente en la activación de leucocitos, la adhesión de monocitos, macrófagos y granulocitos y la captura de partículas cubiertas por el complemento⁶³. Se ha reportado que en neutrófilos de pacientes con LES los niveles de *ITGAM* son elevados, y ello correlaciona con mayor daño endotelial⁶⁴. El rs1143679 (Arg77His) es el polimorfismo de *ITGAM* más consistentemente asociado; existen evidencias que muestran que la sustitución de una Arg por una His altera la estructura terciaria y cuaternaria del dominio de interacción entre *ITGAM* con su ligando y, por lo tanto, modifica su afinidad⁶⁵. Este SNP confiere un OR de 1.68 ($p = 0.002$) para LES en niños mexicanos⁴¹.

Gen TLR7

TLR7 es otro gen asociado a LES en niños mexicanos; codifica para un receptor involucrado en el reconocimiento de ARN de cadena sencilla, ya sea de origen viral o del propio individuo⁶⁶. En este gen se ha documentado que otro tipo de polimorfismos, las variantes en el número de copias (CNV), son un factor de riesgo para padecer LES. En un estudio donde se incluyeron 328 pacientes y 403 controles, se observó que tener más de dos copias de este gen confiere un OR de 3.07 y el riesgo aumenta a 6.61 en hombres. Además, este estudio reportó una correlación entre el número de copias del gen con los niveles de expresión de su transcrito y el de su gen blanco, *IFNA*¹⁶⁷.

Gen NFR2

El gen *NRF2* codifica un factor de transcripción que se expresa en respuesta a agentes antioxidantes⁶⁸. Estudios en modelos murinos sugieren que la activación de este gen protege contra enfermedades humanas como cáncer, asma, LES, etc.^{69,70}. Estudios *in vitro* han mostrado que SNP ubicados en las posiciones -653G/A, -651G/A y -617C/A se asocian al riesgo de padecer entidades inflamatorias⁷¹⁻⁷³. Un estudio realizado en niños mestizos mexicanos se documentó que el SNP -653G/A es un factor de riesgo para desarrollar nefritis en pacientes con LES (OR: 2.16)⁷⁴.

Otros genes analizados en la población mexicana

Dentro de las quimiocinas que se han estudiado en la población mexicana se encuentran *MCP1*, *SDF1* (*CXCL12*), *RANTES*, *Ccl-b* y *PRL*.

En un estudio de pacientes adultos mexicanos en el que se analizaron los genes *MCP1*, *SDF1* y *RANTES*, Lima, et al.⁷⁵ mostraron que los SNP -2518A/G de *MCP1* y G801A de *SDF1* se encuentran asociados con algunas manifestaciones del LES, pero no con su etiología. Así, el genotipo AA del SNP -2518A/G de *MCP1* se relacionó con leucopenia, mientras que el genotipo G/G se asoció con la presencia de anticuerpos anti-dsADN y antifosfolípidos (APL). Parece ser que individuos homocigotos o heterocigotos para el alelo G producen más MCP1 que los homocigotos AA, por lo que pueden tener una mayor respuesta inflamatoria y daño al tejido. Por su parte, el genotipo 801AA de *SDF1* también se asocia con la presencia de APL. Existen evidencias que sugieren que este genotipo modifica los niveles de SDF1 e incrementa la quimiotaxis de células inflamatorias y plaquetas, lo cual puede resultar en trombosis o aceleración del daño vascular.

Por su parte, Donis-Padilla, et al.⁷⁶, estudiando a 150 pacientes y 163 controles, reportaron asociación entre el polimorfismo 2126A/G del gen *CBLB* y LES. Este gen es un miembro de la familia de las ubiquitin ligasas que participan en la degradación y tráfico de proteínas y se sugiere que *CBLB* puede contribuir a la activación desregulada de linfocitos T y conducir a autoinmunidad.

El estudio de SNP en los genes *RANTES* y *PLR* no mostró asociación con LES, pero se reportó que variantes de este último se asocian con un mayor riesgo a presentar otras alteraciones inmunes.

La genómica y la salud del paciente con LES

La genómica ha emergido rápidamente como el eje de la investigación básica en el área biomédica y su aplicación potencial está dirigida a mejorar las estrategias de diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades en la población general.

Uno de los retos actuales de la investigación genómica es identificar las falsas asociaciones que pueden surgir de errores en el diseño de los estudios. Este problema podría disminuir si se incluyeran sólo pacientes con diagnóstico clínico confirmado, con controles

pareados al menos por género y ancestría, y se eligieran aquellas variantes genéticas que se encuentren en equilibrio de Hardy-Weinberg. La certeza de este tipo de estudios podría incrementarse aún más si se replicaran los estudios en otras poblaciones.

Aun con estas limitantes y aunque todavía falta demostrar su utilidad en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de LES, los estudios genómicos han contribuido enormemente a la identificación de alelos que confieren susceptibilidad a desarrollar esta enfermedad y al planteamiento de nuevas líneas de investigación que han incrementado el entendimiento de su etiopatogenia. En un futuro cercano es probable que logremos identificar un mayor número de alelos que sean útiles como biomarcadores y cuyo costo-beneficio sea mayor que los métodos de diagnóstico tradicionales.

Conclusiones

En la población mexicana, además de algunos alelos HLA, se han identificado otros genes involucrados en la susceptibilidad al desarrollo de LES, como *HSP70-2*, *PTPN22*, *PDCD1*, *TNF- α* , *IRAK1* y *NRF2*. Interesantemente, también se ha documentado que CNV en el gen *TLR7* se asocian con la enfermedad.

Los resultados presentados en esta revisión apoyan las hipótesis de que en este padecimiento existe una gran heterogeneidad genética entre los diferentes grupos étnicos y que los alelos de riesgo involucrados en la susceptibilidad de las enfermedades tienen efectos más importantes en algunas poblaciones que en otras, por lo que los genes candidato deben ser estudiados con detalle en cada una de las poblaciones. Aunque en el LES el efecto de las variantes genéticas es modesto y difícil de definir, los genes descritos en esta revisión parecen ser determinantes genéticos importantes en nuestra población. Un descubrimiento único es el caso del gen *IRF5*, en el cual se encontró un haplotipo (TCA) muy frecuente en la población mexicana (20%), que confiere uno de los riesgos más altos para padecer LES (OR: 10.46), por lo que este podría ser un biomarcador para identificar individuos susceptibles a LES.

Es importante señalar que la genómica se está aproximando a una fase donde la identificación de los genes involucrados en la susceptibilidad para padecer enfermedades complejas es una realidad, lo que nos obliga a definir acciones que reduzcan los efectos secundarios al conocimiento de un mayor riesgo genético de padecer una enfermedad y los lineamientos de ética para el manejo de la información genética.

Bibliografía

1. Collins FS, Brooks LD, Chakravarti A. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. *Genome Res.* 1998;8:1229-31.
2. Seng KC, Seng CK. The success of the genome-wide association approach: a brief story of a long struggle. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:554-64.
3. Ronaghi M, Langae T. Single nucleotide polymorphisms: discovery, detection and analysis. *Personalized medicine.* 2005;2:111-25.
4. Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. En: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 49-65.
5. Stichweh D, Pascual V. Systemic lupus erythematosus in children. *An Pediatr.* 2005;63:319-27.
6. Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:561-77.
7. Boon SJ, McCurdy D. Childhood systemic lupus erythematosus. *Pediatric Ann.* 2002;31:407-17.
8. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
9. Kelly JA, Harley JB. The genetics of systemic lupus erythematosus: putting the pieces together. *Genes Immun.* 2002;3(Suppl 1):S71-85.
10. Freeman MM, King TE Jr, Criswell LA. Association of smoking with ds-DNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2006;5:581-4.
11. James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:462-7.
12. Harley IT, Kaufman KM, Langefeld CD, Harley JB, Kelly JA. Genetic susceptibility to SLE: new insights from fine mapping and genome-wide association studies. *Nat Rev Genet.* 2009;10:285-90.
13. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis & Rheum.* 2005;52:1138-47.
14. Wong M, Tsao BP. Current topics in human SLE genetics. *Springer Semin Immunol.* 2006;28:97-107.
15. Baca V, Orozco L. La genética de las enfermedades complejas. En: *La frontera: genética molecular de la enfermedad.* Instituto Politécnico Nacional; 2004. p. 77-91.
16. Laird NM, Lange C. Family-based designs in the age of large-scale gene-association studies. *Nat Rev Genet.* 2008;7:385-94.
17. Sestak AL, Nath SK, Sawalha AH, Harley JB. Current status of lupus genetics. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:210.
18. Moser KL, Neas BR, Salmon JE, et al. Genome scan of human systemic lupus erythematosus: evidence for linkage on chromosome 1q in African-American pedigrees. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:14869-74.
19. Edberg JC, Langefeld CD, Wu J, et al. Genetic linkage and association of Fcγ receptor IIIA (CD16A) on chromosome 1q23 with human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2132-40.
20. Prokunina L, Castillejo-López C, Oberg F, et al. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet.* 2002;32:666-9.
21. Gray-McGuire C, Moser KL, Gaffney PM, et al. Genome scan of human systemic lupus erythematosus by regression modeling: evidence of linkage and epistasis at 4p16-15.2. *Am J Hum Genet.* 2000;67:1460-9.
22. Graham RR, Ortmann WA, Langefeld CD, et al. Visualizing human leukocyte antigen class II risk haplotypes in human systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet.* 2002;71:543-53.
23. Cantor RM, Yuan J, Napier S, et al. Systemic lupus erythematosus genome scan: support for linkage at 1q23, 2q33, 16q12-13, and 17q21-23 and novel evidence at 3p24, 10q23-24, 13q32, and 18q22-23. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3203-10.
24. Nath SK, Quintero-Del-Río AI, Kilpatrick J, Feo L, Ballesteros M, Harley JB. Linkage at 12q24 with systemic lupus erythematosus (SLE) is established and confirmed in Hispanic and European American families. *Am J Hum Genet.* 2004;74:73-82.
25. Nath SK, Namjou B, Hutchings D, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) and chromosome 16: confirmation of linkage to 16q12-13 and evidence for genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet.* 2004;12:668-72.
26. Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest.* 2008;118:1590-605.
27. Cervino AC, Tsinoremas NF, Hoffman RW. A genome-wide study of lupus: preliminary analysis and data release. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1110:131-9.
28. Gateva V, Sandling JK, Hom G, et al. A large-scale replication study identifies TPIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL10 as risk loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2009;41:1228-33.
29. Harley JB, Alarcón-Riquelme ME, Criswell LA, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXK, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet.* 2008;40:204-10.
30. Hom G, Graham RR, Modrek B, et al. Association of Systemic Lupus Erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX. *N Engl J Med.* 2008;358:900-9.
31. Han JW, Zheng HF, Cui Y, et al. Genome-wide association study in a Chinese Han population identifies nine new susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2009;41:1234-8.
32. Yang W, Shen N, Ye DQ, et al. Genome-wide association study in Asian populations identifies variants in ETS1 and WDFY4 associated with systemic lupus erythematosus. *PLoS Genet.* 2010;6:e1000841.
33. Kariuki SN, Franek BS, Kumar AA, et al. Trait-stratified genome-wide association study identifies novel and diverse genetic associations with serologic and cytokine phenotypes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R151.
34. Graham RR, Cotsapas C, Davies L, et al. Genetic variants near TNFAIP3 on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2008;40:1059-61.
35. Kozyrev SV, Abelson AK, Wojcik J, et al. Functional variants in the B-cell gene BANK1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2008;40:211-6.
36. Oishi T, Iida A, Otsubo S, et al. A functional SNP in the NKX2.5-binding site of ITPR3 promoter is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese population. *J Hum Genet.* 2008;53:151-62.
37. Jacob CO, Reiff A, Armstrong DL, et al. Identification of novel susceptibility genes in childhood-onset systemic lupus erythematosus using a uniquely designed candidate gene pathway platform. *Arthritis Rheum.* 2007;56:4164-73.
38. Rhodes B, Vyse TJ. The genetic of SLE: an update in the light of genome-wide association studies. *Rheumatology.* 2008;47:1603-11.
39. Abelson AK, Delgado-Vega AM, Kozirev SV, et al. STAT4 Associates with SLE through two independent effects that correlate with gene expression and act additively with IRF5 to increase risk. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1746-53.
40. Reddy MV, Velázquez-Cruz R, Baca V, et al. Genetic association of IRF5 with SLE in Mexicans: higher frequency of the risk haplotype and its homozygosity than Europeans. *Hum Genet.* 2007;121(6):721-7.
41. Han S, Kim-Howard X, Deshmukh H, et al. Evaluation of imputation-based association in and around the integrin-α-M (ITGAM) gene and replication of robust association between a non-synonymous functional variant within ITGAM and systemic lupus erythematosus (SLE). *Hum Mol Genet.* 2009;18:1171-80.
42. Baca V, Velázquez-Cruz R, Salas-Martínez G, Espinosa-Rosales F, Saldaña-Alvarez Y, Orozco L. Association analysis of the PTPN22 gene in childhood-onset systemic lupus erythematosus in Mexican population. *Genes Immun.* 2006;7:693-5.
43. CH, Yao TC, Chung HT, See LC, Huo ML, Huang JL. Polymorphisms in the Promoter region of RANTES and the regulatory region of monocyte chemoattractant protein-1 among Chinese children with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2004;10:2062-7.
44. Lee YJ, Shin KS, Kang SW, et al. Association of the oestrogen receptor alpha gene polymorphisms with disease onset in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2004;10:1244-9.
45. Von Scheven E, Elder ME. Association between beta2-glycoprotein I gene polymorphisms and pediatric SLE and antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2005;14:440-4.
46. Armstrong DL, Reiff A, Myones BL, et al. Identification of new SLE-associated genes with a two-step Bayesian study design. *Genes Immun.* 2009;10:446-56.
47. Onel KB, Hui D, Hastings D, Fryer-Biggs J, Crow MK, Onel K. Lack of association of the TP53 Arg72Pro SNP and MDR2 SNP309 with systemic erythematosus in Caucasian, African American, and Asian children and adults. *J Rheumatol.* 2004;31:2062-7.
48. Tsai YC, Yao TC, Kuo ML, Cheng TT, Huang JL. Lack of association of mannose-binding lectin gene polymorphisms with development and clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in Chinese children. *Genes Immunol.* 2009;10:487-94.
49. Wu SA, Yeh KW, Yao TC, Huang JL. Association of herpes zoster infection with clinical characteristics and MBL2 gene polymorphisms in Chinese children with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(8):656-60.
50. Tsai YC, Yeh KW, Yao TC, Huang YL, Kuo ML, Huang JL. Mannose-binding lectin expression genotype in pediatric-onset systemic lupus erythematosus: association with susceptibility to renal disease and protection against infections. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1429-35.
51. Granados J, Zúñiga J, Acuña-Alonso V, Rosetti F, Vargas-Alarcón G. Influencia de alelos y haplotipos del complejo principal de histocompatibilidad en la susceptibilidad a lupus generalizado en la población mexicana. *Gac Med Mex.* 2006;142:195-9.
52. Jiménez-Morales S, Velázquez-Cruz R, Ramírez-Bello J, et al. Tumor necrosis factor-α is a common genetic risk factor for asthma, juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in a Mexican pediatric population. *Hum Immunol.* 2009;70:251-6.

53. Lee YI, Harley JB, Nath SK. Meta-analysis of TNF- α promoter -308A/G polymorphism and SLE susceptibility. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:364-71.
54. Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor- α promoter polymorphism affects transcription. *Mol Immunol.* 1997;34:391-9.
55. Baseggio L, Bartholin L, Chantome A, Charlot C, Rimokh R, Salles G. Allele-specific binding to the -308 single nucleotide polymorphisms site in the tumour necrosis factor- α promoter. *Eur J Immunogenet.* 2004;31:15-9.
56. Sigurdsson S, Nordmark G, Goring HH, et al. Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet.* 2005;76:528-37.
57. Kyogoku C, Tsuchiya N. A compass that points to lupus: genetic studies on type I interferon pathway. *Genes Immun.* 2007;8:445-55.
58. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev.* 2008; 224:166-82.
59. Prokunina L, Castillejo-López C, Oberg F, et al. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet.* 2002;32:666-9.
60. Velázquez-Cruz R, Orozco L, Espinosa-Rosales F, et al. Association of PDCD1 polymorphisms with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:336-41.
61. Vang T, Congia M, Macis MD, et al. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet.* 2005;37:1317-9.
62. Lee YH, Rho YH, Choi SJ, et al. The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases—a meta-analysis. *Rheumatology.* 2007;46(1):49-56.
63. Nath SK, Han S, Kim-Howard X, et al. A nonsynonymous functional variant in integrin- α (M) (encoded by ITGAM) is associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2008;40:152-4.
64. Buyon JP, Shadick N, Berkman R, et al. Surface expression of Gp 165/95, the complement receptor CR3, as a marker of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998;46:141-9.
65. Sachs UJ, Chavakis T, Fung L, et al. Human alloantibody anti-Mart interferes with Mac-1-dependent leukocyte adhesion. *Blood.* 2004;104:727-34.
66. Savarese E, Chae OW, Trowitzsch S, et al. U1 small nuclear ribonucleoprotein immune complex induce type 1 interferon in plasmacytoid dendritic cells through TLR7. *Blood.* 2006;107:3229-34.
67. García Ortiz H, Velázquez Cruz R, Espinosa Rosales F, Jiménez Morales S, Baca V, Orozco L. Association of TLR7 copy number variation with susceptibility to childhood-onset systemic lupus erythematosus in Mexican population. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1861-5.
68. Osburn WO, Kensler TW. Nrf2 signaling: an adaptive response pathway for protection against environmental toxic insults. *Mutat Res.* 2008;659:31-9.
69. Lau A, Villeneuve NF, Sun Z, Wong PK, Zhang DD. Dual roles of Nrf2 in cancer. *Pharmacol Res.* 2008;58:262-70.
70. Suh JH, Shenvi SV, Dixon BM, et al. Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:3381-6.
71. Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Maekawa K, et al. Genetic variations and haplotype structures of transcriptional factor Nrf2 and its cytosolic reservoir protein Keap1 in Japanese. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2007;22:212-9.
72. Marzec JM, Christie JD, Reddy SP, et al. Functional polymorphisms in the transcription factor NRF2 in humans increase the risk of acute lung injury. *FASEB J.* 2007;21:2237-46.
73. Arisawa T, Tahara T, Shibata T, et al. The relationship between helicobacter pylori infection and promoter polymorphism of the Nrf2 gene in chronic gastritis. *Int J Mol Med.* 2007;19:143-8.
74. Córdova EJ, Velázquez-Cruz R, Centeno F, Baca V, Orozco L. The NRF2 gene variant, -653G/A, is associated with nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19:1237-42.
75. Lima G, Soto-Vega E, Atisha-Fregoso Y, et al. MCP-1, RANTES, and SDF-1 polymorphisms in Mexican patients with systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol.* 2007;68:980-5.
76. Doniz-Padilla L, Martínez-Jiménez V, Niño-Moreno P, et al. Expression and function of Cbl-b in T cells from patients with systemic lupus erythematosus, and detection of the 2126A/G Cblb gene polymorphism in the Mexican mestizo population. *Lupus.* 2011;20:628-35.

Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes *mellitus* tipo 2 y obesidad

Juan Manuel Guzmán-Flores y Sergio López-Briones*

Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato, Gto., México

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la obesidad son un gran problema de salud pública en México y en todo el mundo por su alta incidencia. La DM2 es consecuencia del defecto de la secreción de insulina, acción de insulina o ambas. También, se ha establecido que tanto la DM2 como la obesidad cursan con un estado inflamatorio crónico de bajo grado, como consecuencia del incremento en la masa del tejido adiposo y la producción de citocinas proinflamatorias. En este proceso participan distintas células del sistema inmune. Las más estudiadas han sido los macrófagos y monocitos, pero recientemente se ha reportado la participación de otras células, tales como neutrófilos, mastocitos, eosinófilos, células dendríticas, natural killer (NK), natural killer de estirpe T (NKT) e inclusive células del sistema inmune adaptativo como los linfocitos Th1, Th2, T reguladoras (Tregs), Th17 y células B. En esta revisión abordamos las recientes evidencias de la participación de las células del sistema inmune, tanto innato como adaptativo, en la patología de la DM2 y la obesidad, concluyendo con la propuesta general de un modelo de la participación de estas células en la inflamación del tejido adiposo, resistencia a la insulina y DM2.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus tipo 2. Obesidad. Sistema inmune. Resistencia a la insulina.

Abstract

Both type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity are a major public health problem in Mexico and around the world for increased incidence. In T2DM, insulin secretion, insulin action or both are altered. Also, in T2DM as well as in obesity a low grade chronic inflammation has been associated. In both conditions there is an important increase of visceral adipose tissue, which induces to an up-regulation of synthesis in proinflammatory molecules. This process involves different subsets of the immune system. The macrophages and monocytes are the best studied, but recently has been reported the involvement of other type of cells; such as neutrophils, mast cells, eosinophils, dendritic cells, NKs, NKT. Also, some T cells subsets, such as Th1, Th2, T regulatory, Th17 and B cells seems to be involved in the low grade chronic inflammation. This review focuses on recent evidences of the role of innate and adaptative immune system cells in the pathology of T2DM and obesity. We concluded with the general proposal of a theoretical model, how the immune cells may participate in inflammation of fat tissue, insulin resistance and T2DM.

KEY WORDS: Type 2 diabetes mellitus. Obesity. Immune system. Insulin resistance.

Correspondencia:

*Sergio López-Briones

Departamento de Ciencias Médicas

División de Ciencias de la Salud

Campus León, Universidad de Guanajuato

20 de enero, 929

Col. Obregón, C.P. 37320, León, Guanajuato Gto.

E-mail: lobris@yahoo.com

Fecha de recepción en versión modificada: 08-05-2012

Fecha de aceptación: 03-07-2012

Introducción

La DM2 es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, su etiología es multifactorial y se caracteriza por niveles elevados de glucosa en plasma con alteración en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, como resultado del defecto de la secreción de insulina, acción de insulina o ambas¹. Tanto la resistencia a la insulina como defectos en la secreción de la misma han sido relacionados con la etiología de la DM2. La resistencia a la insulina ha sido relacionada ampliamente con la obesidad, y en ambas se ha detectado un estado inflamatorio crónico de baja intensidad^{2,3}.

En la obesidad la acumulación excesiva de triglicéridos conduce a una hipertrofia de los adipocitos y a una desregulación en la secreción de adipocinas, tales como: adiponectina, resistina, leptina, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), interleucina 8 (IL-8), interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina 10 (IL-10)⁴⁻⁷. Esto conduce a una infiltración de numerosas células del sistema inmune al tejido adiposo, así como un incremento en la producción de citocinas proinflamatorias. Estas alteraciones del sistema inmune pueden participar de manera muy importante en la inducción de la resistencia a la insulina, por la inhibición en las proteínas de sustrato del receptor de insulina o inducir la lipólisis, con posterior liberación de ácidos grasos saturados de los adipocitos. De esta manera se desencadena un proceso que activa a los macrófagos a través de los receptores tipo *toll* (TLR), específicamente TLR2 y TLR4^{2,3}; este mecanismo participa de manera importante en la inducción de un estado inflamatorio crónico que a la larga induce resistencia a la insulina y posteriormente DM2.

En esta revisión tratamos de abordar las recientes evidencias de la participación de las células del sistema inmune, tanto innato como adaptativo, en la patología de la DM2 y la obesidad, concluyendo con la propuesta general de un modelo de la participación de estas células en la inflamación del tejido adiposo, resistencia a la insulina y DM2.

Células del sistema inmune innato

Las células más estudiadas involucradas en el desarrollo de la inflamación del tejido adiposo son los macrófagos del tejido adiposo, los cuales infiltran este tejido en procesos obesogénicos^{8,9}. Los macrófagos

se han clasificado en dos categorías basadas principalmente en el perfil de citocinas que secretan. Los macrófagos M1 (macrófagos activados clásicamente) producen citocinas proinflamatorias tales como TNF- α e IL-6. En contraste, los macrófagos M2 (macrófagos activados alternativamente) secretan citocinas antiinflamatorias como IL-10 y factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Las citocinas estimuladoras de macrófagos M1 son interferón γ (IFN- γ) y lipopolisacárido (LPS), mientras que macrófagos M2 son activados por interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13)^{2,10,11}.

En la obesidad se ha encontrado un incremento importante de los macrófagos M1 en el tejido adiposo; esto, aunado a una reducción en los niveles de moléculas antiinflamatorias como IL-10 y arginasa, con un consecuente incremento de citocinas proinflamatorias como el TNF- α , que ha sido ampliamente descrito como factor proinflamatorio en obesidad, resistencia a la insulina y DM2¹². El mecanismo por el cual se incrementan los macrófagos M1 no ha sido descrito completamente, pero se ha propuesto que puede ser debido a un cambio fenotípico de M2 a M1 o bien al reclutamiento de nuevos macrófagos provenientes del torrente sanguíneo al tejido adiposo (TA). Los macrófagos M1 inducen un estado inflamatorio y resistencia a la insulina a través de la inhibición de la señalización de la insulina, producido indirectamente por las citocinas TNF- α e IL-6^{2,3}, mientras que los macrófagos M2 protegen de la resistencia a la insulina a través de un mecanismo dependiente de IL-10; a este respecto se ha descrito que en adipocitos 3T3-L1, la IL-10 bloquea la sobreexpresión de genes proinflamatorios inducidos por TNF- α , incluyendo IL-6 y *Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted* (RANTES)¹³. Por otro lado, la IL-10 también reduce la expresión de MCP-1 y protege contra la resistencia a la insulina en el hígado¹⁴.

Los niveles altos de glucosa (hiperglucemia) disminuyen el número total de la población de células dendríticas¹⁵, afectando de manera importante tanto a las plasmocitoides como a las mieloides; este efecto se ha observado también en pacientes diabéticos con un buen control metabólico^{16,17}. Interesantemente, en otros estudios se ha encontrado un aumento de estas células en pacientes con DM2 obesos, pero una disminución importante de las células dendríticas derivadas de monocitos¹⁸⁻²⁰. Por otro lado, en pacientes con DM2 con complicaciones ateroscleróticas las células dendríticas han mostrado una disminución en la capacidad de producir IFN- α ¹⁵ y otras citocinas proinflamatorias tales como IL-6 y TNF- α ¹⁸; no obstante otros estudios han mostrado un aumento en la

producción intracelular de TNF- α por células dendríticas plasmocitoides¹⁷ y del factor estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), una citocina proinflamatoria que participa en la generación de células dendríticas de origen mieloide¹⁹. En un modelo murino de diabetes/obesidad, se demostró que las células dendríticas pierden la capacidad de inducir la proliferación de células T alogénicas *in vitro*, y este efecto está asociado a la capacidad de producir citocinas inmunosupresoras, tal como el TGF- β ²¹.

En la obesidad, los neutrófilos, al igual que los monocitos, también se infiltran en el tejido adiposo²² y secretan mayor cantidad de citocinas proinflamatorias; así mismo muestran una mayor expresión de CD11b, un marcador de activación de estas células²³, en contraste con las células de sujetos sanos²⁴. Por otro lado, en pacientes con DM2, los neutrófilos muestran una mayor capacidad de inducción del estallido respiratorio y producción de especies reactivas de oxígeno, sugiriendo la presencia de factores séricos responsables del incremento del estallido respiratorio y la producción de especies reactivas de oxígeno^{25,26}. Sin embargo, otros autores han reportado que los neutrófilos no sufren cambios inducidos por la hiperglucemia²⁷, inclusive algunos otros han descrito que existe una disminución en su función efectora, y esto podría ser causa de la alta prevalencia de infecciones en pacientes con diabetes^{28,29}.

Los eosinófilos están presentes en gran cantidad en el tejido adiposo de ratones delgados, y disminuye su número conforme aumenta la adiposidad. También parecen ser los principales productores de IL-4 localizada, por lo que podrían estar involucrados en la generación de una respuesta de tipo Th2 y de macrófagos M2. Además, se ha observado que ratones deficientes de eosinófilos muestran niveles elevados de glucosa³⁰.

Con respecto a los mastocitos, estos se han encontrado incrementados en el tejido adiposo de pacientes con obesidad en comparación con sujetos delgados. Similarmente, en ratones alimentados con una dieta rica en grasa (DRG) se encontró un mayor número de estas células^{31,32}. La participación directa de los mastocitos en obesidad ha sido establecida usando un ratón *knock-out* (KO) de mastocitos; estos ratones KO, al ser alimentados con una dieta occidental, ganaron significativamente menos peso, tuvieron una mejor intolerancia a la glucosa, una inflamación reducida en el tejido adiposo con niveles bajos de insulina y leptina comparados con ratones silvestres^{32,33}. Además, los niveles de IL-6, TNF- α , IFN- γ , MCP-1 y catepsina S se encontraron disminuidos en el suero y en el tejido adiposo del ratón KO^{32,33}.

Con respecto a las células NK y su participación en la inflamación en obesidad y DM2, se ha reportado un importante incremento de células NK en ratones Rag 2-/- (deficientes de linfocitos) alimentados con DRG, sugiriendo una posible función compensatoria de las células NK cuando los linfocitos B y T maduros están completamente ausentes³⁴. Sin embargo, en el modelo murino de obesidad inducida por DRG no se encontró diferencias en la presencia de células NK en tejido adiposo³⁵. En humanos pocos estudios han sido realizados; entre estos se ha determinado por citometría de flujo una disminución en la proporción de las células NK en sujetos obesos³⁶. Similarmente, la proporción de estas células en sangre periférica de sujetos obesos se encontró disminuida, mientras que en sujetos obesos con altos niveles de triglicéridos y glucosa la disminución de las células NK fue más marcada, lo que posiblemente podría explicar, en parte, la alta incidencia de infecciones asociadas a la obesidad³⁷.

Las células NKT comparten propiedades con las células T y las células NK, al reconocer lípidos o glucolípidos asociados a CD1d. Estas células también pueden contribuir de manera importante en el desarrollo de la inflamación del tejido adiposo y resistencia a la insulina. En ratones KO de β_2 -microglobulina (los cuales carecen de células NKT) la infiltración de macrófagos al tejido adiposo disminuye de manera muy importante, al igual que la intolerancia a la glucosa, mientras que la activación de las células NKT por la administración de α -galactosilceramida en ratones alimentados con una DRG exacerba la intolerancia a la glucosa, la infiltración de macrófagos y la expresión de genes proinflamatorios en el tejido adiposo³⁸. Sin embargo, el papel exacto de las células NKT en la inflamación del tejido adiposo y resistencia a la insulina es aún controversial, ya que se ha determinado que la depleción de las células NKT en la ausencia de alteraciones de las células T CD8+ es insuficiente para proteger contra el desarrollo de anomalías metabólicas en la obesidad inducida por la DRG³⁹. Por lo tanto, estudios adicionales son necesarios para dilucidar la función exacta de las células NKT en la inflamación asociada a la obesidad y DM2.

Células del sistema inmune adaptativo

La implicación de células T en la obesidad y DM2 no es sorprendente debido a su papel crucial en diversos procesos inflamatorios^{40,41}. Desde que se reportó un incremento en la frecuencia de células CD3+ en tejido adiposo de ratones y humanos obesos,

relacionados con resistencia a la insulina e inflamación⁴², ha habido un aumento en la evidencia de la participación de las células CD4+ y CD8+ con el inicio y progresión de la obesidad y DM2.

Distintos estudios han evaluado la participación de las células CD8+ en el tejido adiposo. Entre estos se ha encontrado infiltración de células CD8+ en tejido adiposo visceral en un modelo experimental de obesidad inducida por DRG, incluso antes de la migración de macrófagos a este tejido^{35,43}. Experimentos *in vitro* han demostrado que las células T CD8+ aisladas del tejido adiposo de individuos obesos poseen un fenotipo activado y producen grandes cantidades de mediadores proinflamatorios, los cuales se han asociado a la activación y reclutamiento de macrófagos^{35,44}. La depleción de las células T CD8+ por tratamiento con anticuerpos o por eliminación genética resultó en una disminución de la infiltración de macrófagos M1 dentro de los depósitos de grasa visceral y, consecuentemente, un decremento de mediadores proinflamatorios tales como TNF- α , IL-1, IL-6 y MCP-1, y un mejoramiento en la sensibilidad de la insulina y tolerancia a la glucosa³⁵. Además, cuando las células CD8+ son transferidas a ratones CD8a-/- (deficientes de linfocitos CD8+) se incrementa la infiltración de macrófagos M1 al tejido adiposo, los niveles de expresión de IL-6 y TNF- α y se agrava la intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina³⁵. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la obesidad promueve la activación de células T CD8+ en el tejido adiposo, que, a su vez, conduce al reclutamiento, diferenciación y activación de los macrófagos a través de mediadores proinflamatorios, lo que conduce finalmente a la resistencia a la insulina y la DM2.

Por otro lado, también se ha reportado un aumento de células T CD4+ residentes del tejido adiposo en humanos y ratones obesos^{44,45}, con un fenotipo mayoritariamente de memoria⁴⁴. Asimismo, el análisis de las secuencias del receptor de células T también revela una diferencia de las células T aisladas de tejido adiposo de ratones obesos en comparación con ratones delgados, sugiriendo una expansión oligoclonal de células T antigénico específico^{44,45}.

Se ha detectado que las células con fenotipo Th1 están aumentadas en el tejido adiposo visceral de ratones alimentados con una DRG, comparados con aquellos alimentados con una dieta estándar⁴⁵⁻⁴⁷. Normalmente, un alto porcentaje de células Th1 son encontradas en tejido adiposo visceral de ratones alimentados con dieta normal, pero durante el curso de la obesidad inducida por la DRG el porcentaje y

número absoluto de estas células aumenta dramáticamente⁴⁵. Consistentemente con los hallazgos en modelos experimentales murinos, se ha reportado que el tejido adiposo visceral de sujetos obesos expresa niveles elevados de IFN- γ ⁴⁸, el cual es crítico en la patogénesis de la resistencia a la insulina, ya que ratones deficientes de IFN- γ con obesidad inducida por DRG muestran una mejora en la tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina acompañada de una disminución en el número de macrófagos en el tejido adiposo visceral y expresión de genes proinflamatorios. Por el contrario, un aumento en la expresión de IFN- γ puede incrementar la acumulación de macrófagos M1 en tejido graso, acompañándose con expresión elevada de TNF- α y MCP-1⁴⁷. El tejido adiposo inflamado puede además propagar la polarización hacia un fenotipo Th1 a través de la producción de leptina, la cual puede actuar directa o indirectamente en las células T promoviendo la producción de las citocinas interleucina 2 (IL-2) e IFN- γ ⁴⁹. Interesantemente, se ha reportado que la producción local del IFN- γ en tejido adiposo visceral puede provenir también de los mastocitos³².

Las células con fenotipo Th2 expresan el factor de transcripción GATA-3 y producen un patrón de citocinas que incluyen: IL-4, interleucina 5 (IL-5) e IL-13. Las células T CD4+ GATA-3+ están presentes en altos porcentajes en tejido adiposo visceral de ratones delgados, mientras que en ratones alimentados con una DRG se encuentran reducidas. Sin embargo, estas células pueden ser confundidas con las células Tregs Foxp3+, las cuales expresan estos mismos marcadores^{45,50}. La transferencia de células Th2 a ratones C57BL6 RAG-/- con obesidad inducida por una DRG mostró un mejoramiento en la sensibilidad a la insulina, con el aumento en la producción de IL-4 e IL-13⁴⁵. Además, estas dos citocinas inducen la diferenciación a macrófagos M2 a través de PPAR δ ⁵¹ en el tejido adiposo, y el tratamiento con IL-4 a ratones mantenidos con una DRG mejora la homeostasis de la glucosa en el hígado a través de receptor proliferador activador de peroxisoma α (PPAR- α) y atenúa la inflamación en el tejido adiposo visceral⁵². El incremento de macrófagos M2 mediado por Th2 puede ser un importante mecanismo por el cual estas células impactan en la resistencia a la insulina.

Sin embargo, a la fecha, la participación exacta de las células T CD4+ y CD8+ en la inflamación asociada a la obesidad y DM2 aún resulta controversial. Distintos grupos han encontrado un incremento en la fracción de las células T CD8+ en respuesta a la DRG^{35,43,44}, pero en otro estudio no se muestra este efecto⁴⁶. De

igual manera, existe una discrepancia en la acumulación de células T CD4+ en tejido adiposo de humanos obesos y modelos de ratones alimentados con una DRG^{35,43,45,46}. No obstante, al analizar y comparar estos resultados se debe tomar en cuenta que los métodos usados para cuantificar las células T por citometría de flujo difiere entre los mencionados estudios. Además, existen varias diferencias entre los protocolos utilizados, incluyendo la edad en que los ratones son sometidos a la alimentación con la DRG, el periodo del tratamiento con la dieta y la composición de esta, en particular el contenido de grasa entre el alimento normal y el alimento rico en grasas.

Las células Tregs (CD4+ CD25^{high}+ FoxP3+) también han sido identificadas en tejido adiposo y han sido relacionadas con resistencia a la insulina y obesidad. La caracterización de las células Tregs del tejido adiposo a través de la expresión génica y análisis del repertorio del receptor de linfocitos T (TCR) revelan una población distinta de otros órganos linfoides, caracterizándose por la capacidad de producción de niveles altos de la citocina antiinflamatoria IL-10⁵³. Otros estudios han mostrado una disminución de las Tregs en distintos modelos de obesidad, resistencia a la insulina y DM2 (en ratones deficientes de leptina, ratones heterocigotos *Ay/a* y ratones alimentados crónicamente con una DRG)^{45,53-57}. Respecto a lo anterior, la razón por la que el porcentaje de células Tregs disminuye en el tejido adiposo abdominal durante la obesidad aún no se ha esclarecido. Un interesante modelo para explicar este hecho ha sido propuesto por Matarese, et al.⁵⁷, en el cual describe que la leptina, adipocina que controla la ingesta de alimento, promueve la activación de linfocitos T potenciando la producción de linfocitos Th1 y la producción de citocinas proinflamatorias⁵⁷ e inhibiendo la proliferación de células Tregs^{58,59}, por lo que los niveles elevados de leptina que normalmente acompañan a la obesidad pueden inhibir la proliferación de estas células. Alternativamente, Deilulis, et al. han argumentado que la reducción de las células Tregs en individuos obesos es una consecuencia directa de las señales inflamatorias producidas por los macrófagos⁶⁰.

Algunos datos demuestran que las Tregs reducen la inflamación del tejido adiposo y la resistencia a la insulina. La expansión de las Tregs incrementa su número y mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina en ratones con obesidad inducida por DRG, por un periodo de al menos 4 meses, acompañándose de una reducción de macrófagos M1 y un

significante aumento de macrófagos M2 productores de IL-10 en tejido adiposo visceral^{45,53}. De la misma manera, un tratamiento oral con anti-CD3 y B-glucosilceramida en ratones *ob/ob* restauró las Tregs asociadas a tejido adiposo visceral y mejoró los niveles de glucosa sanguínea, la inflamación del tejido adiposo y daño hepático⁶¹. Al contrario, la depleción de las Tregs resulta en un incremento en la resistencia a la insulina⁵³. Las Tregs influyen en la resistencia a la insulina a través de múltiples mecanismos, entre ellos la producción de IL-10, la cual altera la polarización de los macrófagos y reduce la resistencia a la insulina a través de su vía de señalización.

Otra población de células T son las células Th17, las cuales se caracterizan por la capacidad de producir la citocina interleucina 17 (IL-17). Las células Th17 son conocidas como mediadores patogénicos de la inflamación en un gran número de enfermedades autoinmunes, incluyendo esclerosis múltiple y artritis reumatoide. La IL-17 actúa a través de su receptor IL-17R, el cual es ampliamente expresado. Este actúa activando la vía de señalización del factor nuclear κ B (NF- κ B) y produciendo citocinas (incluyendo factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]), para de esta manera inducir la inflamación⁶². Las células Th17 también han sido encontradas en tejido adiposo visceral, aunque en una baja proporción^{45,63}. Estudios en humanos han mostrado que la producción de IL-17 por células T se correlaciona con la severidad de la intolerancia a la glucosa, aunado a una baja cantidad de células Tregs⁶⁴. Además, células T de donadores con DM2 obesos muestran un incremento significativo de IL-17 al ser estimuladas *in vitro*, comparadas con células de donadores obesos sin DM2^{64,65}. Por otro lado, ratones deficientes de IL-17 son más susceptibles a la inducción de obesidad por DRG, pero no muestran defectos en la tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina. Estos efectos pueden ser explicados por la función de la IL-17, ya que esta citocina es capaz de inhibir la adipogénesis y otros genes relacionados, como el GLUT4⁶³. No obstante, el origen de la producción de IL-17 en tejido adiposo visceral parece ser de las células TCR $\gamma\delta$, y no de las células TCR $\alpha\beta$ ⁶³.

A partir del reconocimiento de la participación de las células T en patologías asociadas con la obesidad, el interés de estudiar a las células B en estas alteraciones metabólicas también se ha incrementado. Recientemente se ha encontrado que los linfocitos B se infiltran en el tejido adiposo de ratones alimentados con una DRG durante las primeras 3 semanas de iniciado

el tratamiento^{34,66}. Los linfocitos B de ratones alimentados con una DRG que maduran a células plasmáticas secretan grandes cantidades de inmunoglobulina G (IgG) en tejido adiposo visceral; y en el bazo reducen la expresión de inmunoglobulina M (IgM) y aumentan la secreción de IgG2c, sugiriendo que la DRG puede inducir una respuesta inmune humoral sistémica al inducir un fenotipo M1 a través de las IgG y los receptores Fc (FcR), incrementando la producción de IFN- γ y TNF- α ^{66,67}. Ratones deficientes de linfocitos B alimentados con una DRG han mostrado niveles más bajos de glucosa e insulina y mejoramiento en la sensibilidad a la insulina y tolerancia a la glucosa comparados con ratones silvestres, pero la deficiencia de células B no afecta estos parámetros en ratones alimentados con una dieta normal⁶⁶. Lo anterior sugiere que la regulación metabólica de las células B es dependiente de la ingesta de una DRG.

En ratones deficientes de células B se han observado muy pocos macrófagos M1 y linfocitos T CD8+ en tejido adiposo visceral y bajos niveles de TNF- α IFN- γ , posiblemente debido al bajo número y poca activación de estas células. Además, el análisis sérico reveló bajos niveles de resistina y activador-inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1), ambos asociados previamente con la resistencia a la insulina⁶⁶, sugiriendo que la deficiencia de células B induce una inflamación sistémica y local. Por otra parte, la reconstitución de células B en ratones KO deficientes de linfocitos no indujo cambios en los niveles de glucosa, insulina o la tolerancia a la glucosa, lo cual sugiere que las células B necesitan de otras células para promover las alteraciones de los parámetros bioquímicos, posiblemente las células T⁶⁶.

Las células B también pueden ejercer distintas funciones efectoras en la resistencia a la insulina a través de la producción de citocinas. Por ejemplo, células B aisladas de pacientes de DM2 muestran una producción disminuida de IL-10 en respuesta a TLR2⁶⁸, TLR4 y TLR9⁶⁹. Así mismo, las células B aisladas de sangre periférica de pacientes con DM2 producen niveles elevados de IL-8 (una quimiocina proinflamatoria), en comparación con sujetos sanos⁶⁹.

Obesidad, inflamación y resistencia a la insulina

Existe evidencia sólida que apoya la participación de las células del sistema inmune en la etiología de la resistencia a la insulina y DM2 a través de la inflamación del tejido adiposo (Fig. 1). Está bien caracterizado

que la obesidad lleva a la hipoxia del tejido adiposo y estrés oxidativo, conduciendo a la disfunción de los adipocitos y a la inflamación^{2,70,71}. El estrés oxidativo puede disparar múltiples vías de señalización, incluyendo NF- κ B y JNK-AP1, las cuales pueden influir en la regulación o disfunción del metabolismo y la inflamación^{2,70,72}. Por otra parte, la muerte de los adipocitos puede ocurrir en situaciones extremas de obesidad, cuando los adipocitos crecen en exceso y son incapaces de obtener sus requerimientos de oxígeno debido a la presencia de hipoxia local^{43,73}. Los restos de los adipocitos al morir son reconocidos por células presentadoras de antígenos, específicamente macrófagos, pero sin excluir a las células B y a otras células⁷⁴. Los macrófagos son activados por la interacción de los ácidos grasos y restos apoptóticos a través de las vías de señalización de los TLR y opsoninas^{2,3}. La vía de señalización a través del TLR4 promueve la diferenciación hacia M1, conduciendo a la producción local de citocinas proinflamatorias tales como TNF- α , IL-6, interleucina 12 (IL-12) y algunas moléculas quimioatrayentes como MCP-1 y RANTES. Consecuentemente, las quimiocinas reclutan monocitos, los cuales se diferencian a macrófagos con fenotipo M1, y de esta manera incrementan aún más su proporción^{3,11,12}. Asociado a este incremento de adipocinas, citocinas y quimiocinas en el tejido adiposo de individuos obesos, los linfocitos T CD8+ son activados, posiblemente por la interacción con macrófagos o células dendríticas, produciendo y secretando citocinas proinflamatorias e incrementando la estimulación, reclutamiento y diferenciación de macrófagos M1³⁵, así como la diferenciación de células Th0 a Th1, junto con el aumento de la expresión de IFN- γ ^{45,46}, lo que también induce la diferenciación hacia macrófagos M1 y posterior inhibición de la respuesta tipo Th2, células Tregs y macrófagos M2, junto con sus citocinas IL-10, IL-4 e IL-13^{45,60}. Por otra parte, también los mastocitos secretan citocinas proinflamatorias, y estas son capaces de inducir la diferenciación hacia Th17, donde la IL-17A promueve el reclutamiento de otras células proinflamatorias como los neutrófilos^{32,33,62}. En la obesidad se reduce el número de eosinófilos y la producción de IL-4, lo que provoca también la inhibición de la diferenciación de las Th2 y de los macrófagos con fenotipo M2. Las células B dejan de secretar IL-10 y cambian su fenotipo de IgM a IgG para activar a los macrófagos a través de los receptores Fc γ R y de esta manera potenciar el estado inflamatorio^{66,68}. La función de los linfocitos NK y NKT en la inflamación y resistencia a la insulina aún es controversial, pero parece que los NKT pueden incrementar

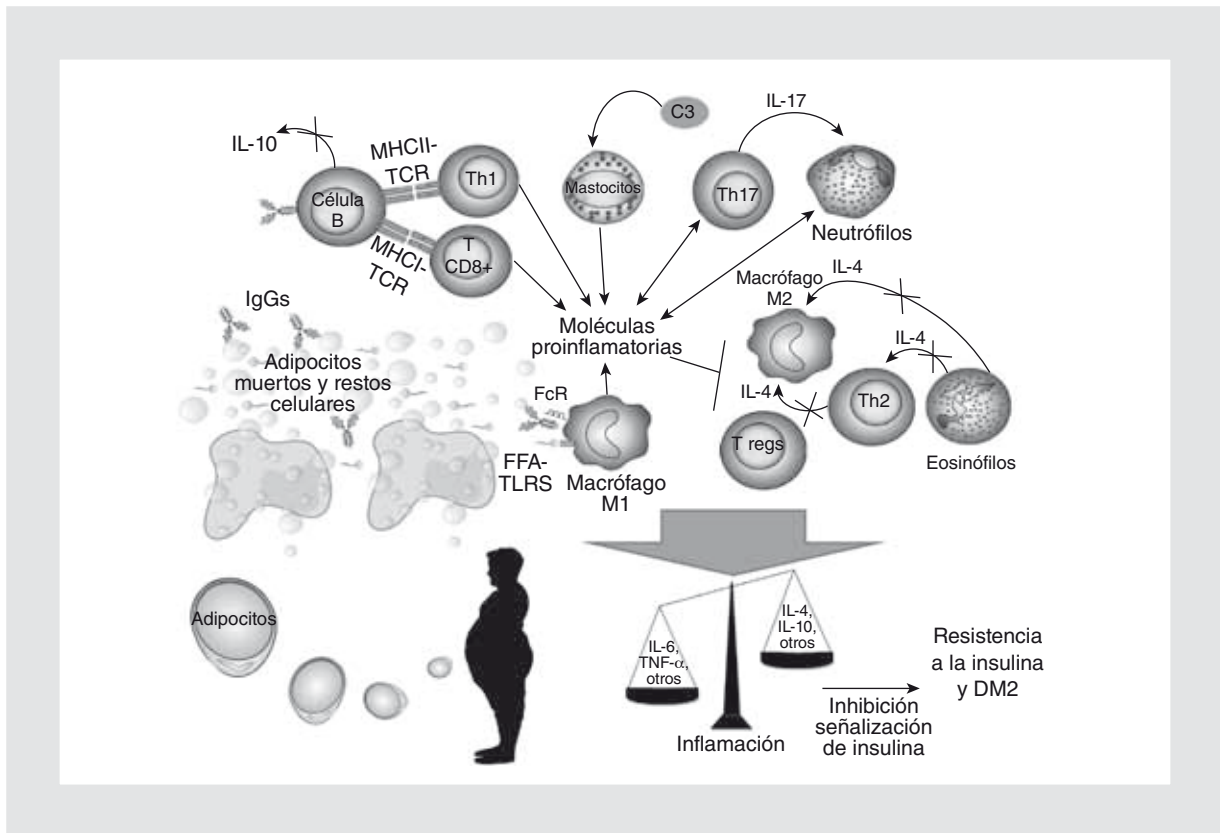


Figura 1. Obesidad, inflamación y resistencia a la insulina. En la obesidad los adipocitos aumentan de tamaño y mueren, lo que provoca la liberación de lípidos y restos celulares. Los ácidos grasos libres (FFA) activan a los macrófagos a través de los TLR y los restos celulares activan a las células B y estas secretan IgG, las cuales inducen la diferenciación de macrófagos hacia M1 a través de los FcR. Las células B, dendríticas o macrófagos pueden activar a las Th1 y a las T CD8+, provocando la liberación de citocinas proinflamatorias. Los mastocitos son activados a través de la vía del complemento y liberan más citocinas diferenciando a las Th en Th17 e induciendo la liberación de IL-17 y reclutamiento de neutrófilo. Las citocinas proinflamatorias inhiben la activación y diferenciación de las Tregs, Th2 y macrófagos M2. Por otra parte, los eosinófilos secretan menos IL-4, provocando que no se diferencian las Th2 ni los macrófagos M2. Todo esto da como resultado una inflamación debido al desbalance entre las citocinas antiinflamatorias y proinflamatorias, las cuales inhiben la señalización de la insulina, lo que provoca resistencia a la insulina y DM2.

la infiltración de los macrófagos³⁸ y los NK parecen estar inhibidos cuando se presenta la obesidad³⁷.

Resumiendo, en condiciones normales de salud, las Tregs, Th2, eosinófilos, células B productoras de IL-10 y macrófagos con fenotipo M2 son capaces de regular y controlar la respuesta inflamatoria a través de la producción de citocinas proinflamatorias como IL-10, IL-13 e IL-4, pero en circunstancias de obesidad, el reclutamiento y activación de macrófagos M1, mastocitos, neutrófilos, células T Th1, Th17, células B y células T CD8+ inclinan la balanza a su favor, resultando en la inducción de una inflamación excesiva, con producción aumentada de citocinas proinflamatorias, las cuales actúan en distintas células inhibiendo la vía de señalización de la insulina y, por lo tanto, la entrada de glucosa a las células, provocando resistencia a la insulina y posteriormente DM2.

Finalmente, en este trabajo abordamos de manera resumida la participación de distintas células del sistema

inmune innato y adaptativo, así como algunas de las citocinas producidas durante la inflamación asociada a la obesidad y DM2. Sin embargo, cada día existen múltiples publicaciones de la participación del sistema inmune en alteraciones metabólicas, por lo que esta pequeña revisión nos mantendrá actualizados en este tema de manera temporal.

Agradecimientos

Juan Manuel Guzmán-Flores es becario posdoctoral del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) (registro 162015).

Bibliografía

1. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – Present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(4):228-36.

2. Chawla A, Nguyen KD, Goh YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(11):738-49.
3. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):98-107.
4. Bastarrachea RA, López-Alvarenga JC, Bolado-García VE, Téllez-Mendoza J, Laviada-Molina H, Comuzzie AG. Macrophages, inflammation, adipose tissue, obesity and insulin resistance. *Gac Med Mex*. 2007;143(6):505-12.
5. Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J Nutr*. 2000;130 Suppl 12:3110-15.
6. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:219-46.
7. Alexaki VI, Notas G, Pelekanou V, et al. Adipocytes as immune cells: differential expression of TWEAK, BAFF, and APRIL and their receptors (Fn14, BAFF-R, TACI, and BCMA) at different stages of normal and pathological adipose tissue development. *J Immunol*. 2009;183(9):5948-56.
8. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-808.
9. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1821-30.
10. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(1):23-35.
11. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol*. 2004;25(12):677-86.
12. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175-84.
13. Caspar-Bauguil S, Cousin B, Galinier A, et al. Adipose tissues as an ancestral immune organ: site-specific change in obesity. *FEBS Lett*. 2005;579(17):3487-92.
14. Cintra DE, Pauli JR, Araujo EP, et al. Interleukin-10 is a protective factor against diet-induced insulin resistance in liver. *J Hepatol*. 2008;48(4):628-37.
15. Summers KL, Marleau AM, Mahon JL, McManus R, Hramiak I, Singh B. Reduced IFN- α secretion by blood dendritic cells in human diabetes. *Clin Immunol*. 2006;121(1):81-9.
16. Seifarth CC, Hinkmann C, Hahn EG, Lohmann T, Harsch IA. Reduced frequency of peripheral dendritic cells in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(3):162-6.
17. Blank SE, Johnson EC, Weeks DK, Wysham CH. Circulating dendritic cell number and intracellular TNF- α production in women with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2010. DOI 10.1007/s00592-010-0190-8.
18. Corrales JJ, Almeida M, Burgo RM, Hernández P, Miralles JM, Orfao A. Decreased production of inflammatory cytokines by circulating monocytes and dendritic cells in type 2 diabetic men with atherosclerotic complications. *J Diabetes Complications*. 2007;21(1):41-9.
19. Surendar J, Mohan V, Pavankumar N, Babu S, Aravindhan V. Increased levels of serum granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is associated with activated peripheral dendritic cells in type 2 diabetes subjects (CURES-99). *Diabetes Technol Ther*. 2011.
20. Musilli C, Paccosi S, Pala L, et al. Characterization of circulating and monocyte-derived dendritic cells in obese and diabetic patients. *Mol Immunol*. 2011;49(1-2):234-8.
21. Macia L, Delacre M, Abboud G, et al. Impairment of dendritic cell functionality and steady-state number in obese mice. *J Immunol*. 2006;177(9):5997-6006.
22. Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, Levy R. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding. *J Lipid Res*. 2008;49(9):1894-903.
23. Mastej K, Adamiec R. Neutrophil surface expression of CD11b and CD62L in diabetic microangiopathy. *Acta Diabetol*. 2008;45(3):183-90.
24. Hatanaka E, Monteagudo PT, Marrocos MS, Campa A. Neutrophils and monocytes as potentially important sources of proinflammatory cytokines in diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2006;146(3):443-7.
25. Gupta A, Tripathi AK, Tripathi RL, Madhu SV, Banerjee BD. Advanced glycosylated end products-mediated activation of polymorphonuclear neutrophils in diabetes mellitus and associated oxidative stress. *Indian J Biochem Biophys*. 2007;44(5):373-8.
26. Ayilavarapu S, Kantarci A, Fredman G, et al. Diabetes-induced oxidative stress is mediated by Ca²⁺-independent phospholipase A2 in neutrophils. *J Immunol*. 2010;184(3):1507-15.
27. Stegenga ME, Van der Crabben SN, Dessing MC, et al. Effect of acute hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia on proinflammatory gene expression, cytokine production and neutrophil function in humans. *Diabet Med*. 2008;25(2):157-64.
28. Park S, Rich J, Hanses F, Lee JC. Defects in innate immunity predispose C57BL/6J-Leprdb/Leprdb mice to infection by *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun*. 2009;77(3):1008-14.
29. Stegenga ME, Van der Crabben SN, Blumer RM, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood*. 2008;112(1):82-9.
30. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*. 2011;332(6026):243-7.
31. Altintas MM, Azad A, Nayer B, et al. Mast cells, macrophages, and crown-like structures distinguish subcutaneous from visceral fat in mice. *J Lipid Res*. 2011;52(3):480-8.
32. Liu J, Divoux A, Sun J, et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat Med*. 2009;15(8):940-5.
33. Zhang J, Shi GP. Mast cells and metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1822(1):14-20.
34. Duffaut C, Galitzky J, Lafontan M, Bouloumie A. Unexpected trafficking of immune cells within the adipose tissue during the onset of obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;384(4):482-5.
35. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med*. 2009;15(8):914-20.
36. Duffaut C, Zakaroff-Girard A, Bourlier V, et al. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(10):1608-14.
37. Lynch LA, O'Connell JM, Kwasnik AK, Cawood TJ, O'Farrelly C, O'Shea DB. Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(3):601-5.
38. Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, et al. Natural killer T cells are involved in adipose tissues inflammation and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):193-9.
39. Mantell BS, Stefanovic-Racic M, Yang X, Dedousis N, Sipula IJ, O'Doherty RM. Mice lacking NKT cells but with a complete complement of CD8⁺ T-cells are not protected against the metabolic abnormalities of diet-induced obesity. *PLoS One*. 2011;6(6):e19831.
40. Jiménez-Álvarez L, Zúñiga J, Gaxiola M, et al. Inflammatory response and dynamics of lung T cell subsets in Th1, Th2 biased and Th2 deficient mice during the development of hypersensitivity pneumonitis. *Exp Mol Pathol*. 2010;88(3):407-15.
41. Notley CA, Ehrenstein MR. The yin and yang of regulatory T cells and inflammation in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(10):572-7.
42. Kintscher U, Hartge M, Hess K, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(7):1304-10.
43. Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello DV. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(3):451-63.
44. Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, et al. Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *J Immunol*. 2010;185(3):1836-45.
45. Winer S, Chan Y, Paltser G, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med*. 2009;15(8):921-9.
46. Strissel KJ, DeFuria J, Shaul ME, Bennett G, Greenberg AS, Obin MS. T-cell recruitment and Th1 polarization in adipose tissue during diet-induced obesity in C57BL/6 mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(10):1918-25.
47. Rocha VZ, Folco EJ, Sukhova G, et al. Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circ Res*. 2008;103(5):467-76.
48. O'Rourke RW, Metcalf MD, White AE, et al. Depot-specific differences in inflammatory mediators and a role for NK cells and IFN- γ in inflammation in human adipose tissue. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(9):978-90.
49. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998;394(6696):897-901.
50. Wang Y, Su MA, Wan YY. An essential role of the transcription factor GATA-3 for the function of regulatory T cells. *Immunity*. 2011;35(3):337-48.
51. Kang K, Reilly SM, Karabacak V, et al. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPAR δ regulate macrophage polarization and insulin sensitivity. *Cell Metab*. 2008;7(6):485-95.
52. Ricardo-González RR, Red Eagle A, Odegaard JI, et al. IL-4/STAT6 immune axis regulates peripheral nutrient metabolism and insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(52):22617-22.
53. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med*. 2009;15(8):930-9.
54. Zeyda M, Huber J, Prager G, Stulnig TM. Inflammation correlates with markers of T-cell subsets including regulatory T cells in adipose tissue from obese patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(4):743-8.

55. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*. 1995; 269(5223):540-3.
56. Klebig ML, Wilkinson JE, Geisler JG, Woychik RP. Ectopic expression of the agouti gene in transgenic mice causes obesity, features of type II diabetes, and yellow fur. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92(11):4728-32.
57. Matarese G, Procaccini C, De Rosa V, Horvath TL, La Cava A. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. *Trends Mol Med*. 2010;16(6): 247-56.
58. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006;443(7109):289-95.
59. Matarese G, Di Giacomo A, Sanna V, et al. Requirement for leptin in the induction and progression of autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2001;166(10):5909-16.
60. DeIullis J, Shah Z, Shah N, et al. Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in regulatory cell numbers. *PLoS One*. 2011;6(1):e16376.
61. Ilan Y, Maron R, Tukupah AM, et al. Induction of regulatory T cells decreases adipose inflammation and alleviates insulin resistance in ob/ob mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(21):9765-70.
62. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:485-517.
63. Zúñiga LA, Shen WJ, Joyce-Shaikh B, et al. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity. *J Immunol*. 2010;185(11): 6947-59.
64. Jagannathan-Bogdan M, McDonnell ME, Shin H, et al. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J Immunol*. 2011;186(2):1162-72.
65. Nikolajczyk BS, Jagannathan-Bogdan M, Shin H, Gyurko R. State of the union between metabolism and the immune system in type 2 diabetes. *Genes Immun*. 2011;12(4):239-50.
66. Winer DA, Winer S, Shen L, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med*. 2011;17(5):610-7.
67. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(1):34-47.
68. Van Exel E, Gussekloo J, De Craen AJ, Frolich M, Bootsma-Van der Wiel A, Westendorp RG. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes*. 2002;51(4):1088-92.
69. Jagannathan M, McDonnell M, Liang Y, et al. Toll-like receptors regulate B cell cytokine production in patients with diabetes. *Diabetologia*. 2010;53(7):1461-71.
70. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010;140(6):900-17.
71. Halberg N, Khan T, Trujillo ME, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Mol Cell Biol*. 2009;29(16):4467-83.
72. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. 2008;14(3-4):222-31.
73. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007;56(4):901-11.
74. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005;46(11):2347-55.

La salud en México: antiguos y nacientes desafíos. Un examen actualizado

José Narro Robles¹ y Carolina Zepeda Tena^{2*}

¹Rectoría, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.; ²Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.

Resumen

En las últimas décadas, México ha avanzado considerablemente en el cuidado de la salud, lo cual ha impactado en el nivel de vida de la población y el desarrollo del país. Sin embargo, falta mucho por hacer y se debe avanzar más rápido. Algunos de los principales retos y desafíos que México debe afrontar en la actualidad se presentan en este escrito e incluyen: el reto de disminuir la pobreza en aras de mejorar el estado de salud de la sociedad; el desarrollo de los servicios de salud que impactan en la desaceleración en el ritmo de evolución de indicadores demográficos, esperanza de vida al nacer y mortalidad infantil; el desafío de disminuir la desigualdad; el reto de la gran infraestructura disponible en el país para el cuidado de la salud y el limitado rendimiento que se obtiene en términos de organización, administración y financiamiento; el desafío que resulta del sistema formador de recursos humanos, tanto de pregrado como de posgrado; el reto que se relaciona con la producción académica y científica; el desafío de la diabetes como ejemplo de problema grave de salud pública; y el desafío de las implicaciones éticas en la organización y la administración de los servicios de salud, específicamente, la asignación de recursos públicos para los mismos.

PALABRAS CLAVE: Sistema de salud. Factores demográficos. Factores socioeconómicos. Recursos humanos en salud. Producción científica. Organización y administración de los servicios de salud.

Abstract

In recent decades, Mexico has come a long way in health care matters, which has influenced the standard of living of the population and the development of the country. However, much remains to be done and changes should happen faster. Some of the main challenges Mexico faces currently are presented in this document and include: the challenge of reducing poverty in order to improve the health status of society; the development of health services that affect the slowdown in the pace of evolution of demographic indicators, life expectancy at birth and infant mortality; the challenge of reducing inequality; the challenge of great infrastructure available in the country for health care and the limited performance obtained in terms of organization, management and financing; the challenge resulting from human resources training systems, both undergraduate and postgraduate; the challenge that relates to academic and scientific productivity; the challenge of diabetes as an example of a serious public health problem; and the challenge of ethical implications in the organization and administration of health services, specifically, the allocation of public resources to them.

KEY WORDS: Health care system. Demographic factors. Socioeconomic factors. Health manpower. Scientific productivity. Organization and administration of health services.

Correspondencia:

*Carolina Zepeda Tena

Asesores Rectoría

Cerro del Agua, 120

Col. Romero de Terreros, Del. Coyoacán, C.P. 04310, México, D.F.

E-mail: czepedat@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 05-07-2012

Fecha de aceptación: 12-07-2012

La salud es fundamental en la vida de las personas y de las sociedades; por ello, su cuidado es una obligación esencial de todos los estados modernos. En este sentido es necesario decir que México ha avanzado, y mucho, en la tarea. Las condiciones hoy son incomparables con las de hace cuatro o cinco décadas. La infraestructura desarrollada es realmente importante. La labor de muchas generaciones de médicos, enfermeras y trabajadores de la salud se transformó en mejores niveles de salud, y esto impactó en el nivel de vida de la población y el desarrollo del país.

Las afirmaciones antes mencionadas generan preocupaciones, debido a que es evidente que falta mucho por hacer y se debe avanzar más rápido. Dichas preocupaciones transitan por la imperiosa necesidad de realizar una profunda reforma en el sistema de salud del país. Sin ella no será posible vencer muchos de los retos que hoy se enfrentan. Retos que generan enfermedad, dolor, muerte y un uso poco eficiente de los limitados recursos que a ello se destinan. En las páginas que siguen se hará referencia a algunos de los antiguos y recientes desafíos más importantes que se enfrentan.

El reto doctrinario: enfaticar la relevancia de la salud

Podría parecer tautológico insistir en la importancia de la salud y su atención, y aunque en realidad no lo es, resulta aconsejable hacerlo. Hoy más que nunca, cuando algunos la consideran como un nicho de mercado, como una simple mercancía, es indispensable enfatizarlo.

Esa visión es, por supuesto, equivocada. La salud es un bien individual pero también uno de orden colectivo; es, por tanto, un bien social. Es una condición previa para que individuos y sociedades alcancen su pleno desarrollo. Sin salud no hay bienestar ni progreso posibles. La salud es, por el contrario, uno de los grandes igualadores en la colectividad. Se trata, ni más ni menos, de una expresión de la auténtica justicia social.

La salud es, como lo ha sostenido el Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas, un compromiso intrínseco de la seguridad humana y un elemento indispensable de la estabilidad social¹. Constituye, además, un imperativo ético para los gobiernos de todas las naciones, sin importar su orientación política o sus niveles de cultura y desarrollo. Es posible establecer que donde no hay salud, junto a la enfermedad

y sus secuelas, con frecuencia prevalecen la pobreza, la ignorancia, la falta de oportunidades, la vida sin dignidad y una limitada productividad.

Por ello, no extraña que la Organización Mundial de la Salud y muchas otras entidades e investigadores hayan sostenido que el peor enemigo de la salud es la pobreza. Este flagelo de siempre afecta hoy a más de 2,000 millones de seres humanos², cifra que equivale, por cierto, a toda la población del planeta en 1927³.

México no es ajeno a esa realidad. Hoy en día se puede asegurar que cerca de la mitad de la población vive en la pobreza, y que uno de cada diez mexicanos sobrevive en condiciones de pobreza extrema⁴. Lo peor de todo es que, junto a esa pena, se suma la gran vergüenza que representa la profunda desigualdad que campea en el país.

No es causa de sorpresa, entonces, que en múltiples foros internacionales se acepte que la salud es un tema prioritario; que se afirme que el correcto acceso a los servicios y programas de salud en una población resulta indispensable; o que se admita que la desigualdad en salud es un riesgo y un auténtico atentado a la estabilidad de las sociedades. Además, se reconoce que pocas inversiones públicas son tan productivas y benéficas como las que se hacen por la salud.

El reto del mito de Sísifo y el desarrollo de los servicios de salud

La historia y la literatura han preservado el mito del castigo eterno de Sísifo. Pocas condenas tan terribles como la que se le impuso a él: empujar una roca hasta lo más alto de una montaña del Hades, solo para que, al llegar al punto, la roca cayera a la base del macizo, para hacer que el condenado iniciara de nueva cuenta su labor interminable. En palabras de Camus: «si este mito es trágico, lo es porque su protagonista tiene conciencia, porque sabe que se trata de un trabajo inútil y sin esperanza»⁵.

Tal parece que en la esfera pública este castigo se puede instalar en el propio medio. Empezar permanentemente un trabajo del que, por anticipado, se sabe que no concluirá, y menos exitosamente. Se corre el riesgo de que en el desarrollo de los servicios de salud se instalen Sísifo y su castigo, y eso no debe permitirse.

No conviene tolerarlo en razón de que se cuenta con una historia exitosa que es posible referir, en virtud de

que se dispone de una infraestructura valiosa y de que se cuenta con avances irrefutables en la materia. Basta con comparar los indicadores de hoy en día con los que imperaban a la mitad del siglo pasado, para que se reconozca que hay una enorme diferencia. La esperanza de vida al nacimiento, la mortalidad infantil o la estructura de la mortalidad general podrían ejemplificar el punto.

Sin embargo, tampoco es sano refugiarse en lo hecho en el pasado. Los retos de la actualidad reclaman cambios profundos e integrales. La historia, cultura y tradición contrastan con la imagen del país que se proyecta al mundo. Para el imaginario colectivo externo se llegó a ser una nación próspera que generó grandes expectativas. Quizá se ha transformado en la de un país al que se ve con un dejo de nostalgia, que produce incertidumbre. Una nación que pudo ser, pero que no ha sido. Esta visión no es, por desgracia, producto de lo que algunos, calificados indebidamente como malos ciudadanos, dicen y proyectan. Desafortunadamente, ahí están los datos y los hechos para afirmar que esta dura aseveración es resultado primordialmente de lo que se hace y deja de hacer.

El desafío demográfico y la mortalidad infantil

Es indiscutible que el panorama se ha transformado en las últimas décadas y que todavía hoy, pero no por mucho tiempo, la demografía actúa a nuestro favor. El enorme diferencial que se registró, principalmente entre 1940-1990, entre la natalidad y la mortalidad, originó que en esas cinco décadas el país pasara de tener 19.7 millones de habitantes a 81.2 millones, es decir, un incremento neto de 61.5 millones de mexicanos. En el periodo referido la población de 1940 se multiplicó por cuatro tantos (Tabla 1). De hecho, es hasta los primeros años de este siglo, cuando el diferencial retoma el nivel que mostraba 100 años atrás.

Este fenómeno se ha acompañado de una auténtica transformación en la composición de los grandes grupos de edad y en el índice de dependencia, que alcanzará su mejor nivel en 2018, pero al que seguirá una condición crecientemente preocupante. Ese mismo año, uno de cada nueve mexicanos tendrá 60 años o más, y en 2035 el indicador será de uno de cada cinco habitantes⁶. Conviene señalar que, en cuatro décadas, México tendrá más de 7 millones de habitantes de 80 años y más⁶, cuando en la actualidad cuenta con alrededor de 1,500,000⁷.

Tabla 1. Crecimiento poblacional, México 1940-2010

Año	Población (millones)
1940	19.7
1950	25.8
1960	34.9
1970	48.2
1980	66.8
1990	81.2
2000	97.5
2010	112.3

Adaptado de INEGI. Censos Generales de Población y Vivienda.

Otro elemento distintivo de nuestra demografía es el relacionado con la esperanza de vida al nacimiento. Se calcula que entre 1950-2011 el indicador se incrementó en 26.8 años^{8,9}, lo que implica un crecimiento anual promedio de 5.3 meses. Sin embargo, si se divide el periodo considerado en tres lapsos, se encuentran diferencias marcadas. En el primer periodo el crecimiento anual promedio fue de 7.6 meses. En el segundo disminuyó a 5.3 meses, y en el último fue de solo 2.8 meses, es decir, el 37% del lapso inicial.

Por otra parte, la comparación en la escena internacional no resulta favorable. Por ejemplo, si se contrastan datos de 1990 y 2010 para México y otros países, se puede observar que, mientras en México la esperanza de vida al nacimiento aumentó 5.9 años, en Brasil mejoró 7.3, y en Corea del Sur 8.5 (Tabla 2). Algo hicieron ellos que México dejó de hacer.

La desaceleración antes anotada se registra también en la mortalidad infantil, que entre 1950-1970 disminuyó 28 puntos porcentuales⁸, en tanto que se estima que entre 1990-2011 lo hizo en poco más de 10⁹. En este indicador también existe una diferencia con otras naciones que entre 1990-2006 mejoraron más que México, que avanzó un 25%; Brasil, Cuba y España tuvieron mejorías del 60% o más (Tabla 3). Puede sostenerse que el país ha avanzado, pero otros lo han hecho más rápido.

El desafío de la desigualdad

El cuarto apartado tiene que ver con la desigualdad y con el eclipse de la misma por el uso de los promedios.

Tabla 2. Aumento de la esperanza de vida en México y países seleccionados 1990 y 2010

País	1990	2010	Incremento absoluto
Corea del Sur	71.3	79.8	8.5
Brasil	65.6	72.9	7.3
México	70.8	76.7	5.9
Chile	73.6	78.8	5.2
España	77.0	81.3	4.3
Cuba	75.4	79.0	3.6
Canadá	77.5	81.0	3.5
Suecia	77.8	81.0	3.2
Japón	79.0	81.3	2.3

Adaptado de PNUD. Tablas de índice de desarrollo humano 1980-2007 e Informe de desarrollo humano 2010.

En efecto, si solo se toma en cuenta el tamaño de la economía, la ubicación de México en el concierto internacional lo coloca en el número 11 de las naciones¹⁰. Incluso, si se hace la estimación por el número de habitantes, en materia de ingreso nacional bruto per cápita (antes precio interior bruto [PIB] per cápita), México ocupa el sitio 48 entre 167 países¹¹.

Sin embargo, este es un indicador que oculta la desigualdad al calcular una medida de distribución uniforme entre la población, condición que por supuesto no corresponde con la realidad. El coeficiente

de Gini es la graduación que los economistas han diseñado para representar debidamente la forma en que se distribuye el ingreso en una colectividad. Dicho coeficiente puede tomar un valor entre 1 y 0. Entre más se aleje de la unidad, menos desigual es una sociedad.

Para ejemplificar el caso de los países con menor y mayor desigualdad en la distribución del ingreso, conviene recordar que Dinamarca registró un índice de 0.247, en tanto que Namibia, en el otro extremo, alcanzó 0.743. En la clasificación, México se ubicó en el

Tabla 3. Disminución de las tasas de mortalidad infantil. México y países seleccionados, 1990 y 2006

País	1990	2006	Disminución absoluta	%
España	11	4	7	-64
Cuba	13	5	8	-62
Brasil	48	19	29	-60
Chile	19	8	11	-58
Suecia	7	3	4	-57
Japón	6	3	3	-50
Argentina	24	14	10	-42
Corea del Sur	8	5	3	-38
Canadá	8	5	3	-38
México	24	18	6	-25

Adaptado de OMS, Estadísticas sanitarias mundiales. CONAPO, Indicadores demográficos básicos 1990-2030.

lugar 111 entre 187 naciones¹⁰. Preocupa también que la corrección de la desigualdad esté tomando tanto tiempo. En 1963, el coeficiente se estimó en 0.53, y casi 50 años más tarde en 0.435^{12,13}. Esto quiere decir que en casi medio siglo se mejoró en 18%, lo que implica que para alcanzar el nivel que hoy tiene Dinamarca tendrán que transcurrir más de 100 años si no se hace algo diferente.

La realidad nacional en materia de salud afecta a, y es afectada por, otros capítulos de la vida colectiva. Solo a manera de ejemplo, conviene recordar que, según análisis internacionales, a México no le va bien en materia de competitividad. Según el reporte 2011-2012 del Foro Económico Mundial, entre 142 países, el nuestro ocupó un sitio modesto, el número 58¹¹. Hay algunos componentes del índice que están relacionados con la salud y que deben mejorar para incrementar el desempeño en la materia. En particular, las altas prevalencias de VIH y de paludismo, la elevada mortalidad infantil y la caracterización deficiente de las instituciones públicas ponen en desventaja al país en este tema.

El desafío de la infraestructura disponible

Un reto adicional deriva de la gran infraestructura de que se dispone en el país para el cuidado de la salud y el limitado rendimiento que se obtiene en cuanto a resultados. Así, por ejemplo, en la actualidad se dispone, solo en el sector público, de 172,000 médicos y 236,000 enfermeras, de 21,594 unidades de atención médica, incluidos 1,254 hospitales con casi 82,000 camas censables, 3,533 quirófanos y cerca de 2,500 laboratorios. En materia de indicadores de proceso, el servicio que se presta es simplemente impresionante. De nueva cuenta, con el fin de ejemplificar, habría que decir que el año pasado se dieron poco más de 300 millones de consultas, se internó a más de 5 millones y medio de pacientes y se practicaron cerca de 3 millones y medio de cirugías¹⁴.

En contraste con lo anterior, también hay que decir que la organización, la administración y el financiamiento del sector no son los adecuados. Algunos de los problemas que se enfrentan hoy en día tienen que ver con la falta de cobertura de los servicios que en algunas áreas es aguda. También está la calidad de la atención, que destaca por su heterogeneidad. Igualmente, hay que citar la fragmentación de las instancias prestadoras de atención, que origina, entre otras, que muchos carezcan de servicios y algunos dispongan de doble o triple cobertura.

Uno más de los defectos está relacionado con la ausencia de un modelo de atención a la salud homogéneo. Esto causa que existan instituciones con una organización por niveles de atención, con sistemas de referencia y contrarreferencia y con la medicina familiar como base de la organización, en tanto que otras no contemplan esos elementos.

El desafío de los recursos humanos

El sexto aspecto al que se quiere hacer referencia es el que resulta del sistema formador de recursos humanos. En principio, es preciso reconocer que existen enormes desbalances en los procesos. No son raros, entonces, los excesos y las carencias, por lo que se hace indispensable que se haga un alto en el camino para actuar a fondo. Algo debe plantearse y pronto en el campo de la educación médica. Lo mismo en lo cuantitativo que en lo cualitativo. Por igual en el pregrado que en el posgrado. También en lo público como en lo privado, en el servicio social o en la duración de los estudios. Enfrentamos la necesidad de actuar con urgencia y de hacerlo de manera integral.

Resulta penoso, pero hay que reconocerlo: no sabemos, de forma exacta, siquiera cuántas escuelas de medicina existen en el país, cuántos alumnos tienen, cuántos ingresan y cuántos se titulan año con año, cuántos ejercen y cuántos se dedican a otras tareas, cuántos especialistas se necesitan y qué instituciones los van a absorber. La verdad es que no se cuenta con información básica, confiable y oportuna. Esto no debe seguir así. Quienes tienen edad y experiencia suficientes deben reconocer que hoy la situación no es mejor que hace 15 o 30 años. No es un asunto de nostalgia. La razón es que poco ha cambiado, que las cosas se han agravado y que, en adición, se ha perdido el discurso y la tribulación.

En la Academia han sido muchos los que han reclamado, en múltiples oportunidades, por la falta de regulación que permite establecer escuelas de medicina o programas para su enseñanza sin mayores requisitos. Hace apenas 8 años se indicó con mucha preocupación que existían poco más de 80 escuelas establecidas¹⁵; para 2010 se comentó que era probable que existieran 99¹⁶. Cerca de 20 nuevos programas en ese periodo es un verdadero escándalo. Peor todavía es el panorama informado por el director de Educación en Salud de la Secretaría de Salud Federal, quien ha referido una cifra

Tabla 4. Médicos inscritos al ENARM y plazas ofertadas, 1991-2011

Año	Médicos inscritos	Plazas ofertadas	% de selección
1991	9,311	4,265	45.8
1992	9,525	4,273	44.9
1993	8,818	4,127	46.8
1994	8,849	3,976	44.9
1995	9,878	3,762	38.1
1996	11,108	3,846	34.6
1997	11,667	3,669	31.4
1998	12,549	3,717	29.6
1999	14,583	3,778	25.9
2000	16,045	4,171	26.0
2001	18,714	3,378	18.1
2002	20,323	4,471	22.0
2003	20,395	4,501	22.1
2004	21,643	3,909	18.1
2005	22,086	5,213	23.6
2006	23,050	5,464	23.7
2007	23,447	6,991	29.8
2008	21,433	6,250	29.2
2009	22,681	6,035	26.6
2010	21,525	6,045	28.1
2011	23,262	5,999	25.8
Total	350,892	97,840	27.9

Adaptado de CIFRHS, Sistema de información de educación en salud. ENARM 1991-2011.

actualizada a marzo de 2012 que asciende a 105 escuelas¹⁷.

Entre las 99 referidas en 2010, hay muchas que en la realidad no son escuelas ni institutos y menos universidades, a pesar de que en la práctica se les trata indebidamente como si lo fueran. Del total, 74 eran susceptibles de estar acreditadas en virtud de que ya tienen egresados. De ellas, solo 61 contaban con la acreditación correspondiente y 13 carecían de ella, 10 por no haberlo conseguido y tres que ni siquiera lo habían intentado. De las otras 25, existen cuatro que eran campos de instituciones establecidas, tres de reciente apertura con el registro en trámite, y 18 que ya operaban y contaban con él, no obstante la evidencia de que ni la mitad cumplían con los requisitos establecidos¹⁶.

En cuanto al posgrado, se muestran algunos datos. Entre 1991-2011 presentaron el Examen Nacional de Aspirantes a las Residencias Médicas (ENARM) 350,892 solicitantes que concursaron por alguno de los 97,840 sitios disponibles (Tabla 4). Esto implica que solo tres de cada 10 solicitantes fueron seleccionados. Con datos para el periodo 1991-2006, se puede decir que 13,740 solicitantes presentaron el examen cinco o más veces, incluido uno que lo presentó en 15 oportunidades. No hay duda que en este sentido faltó regular el punto.

En el último examen para el que hay información disponible, el de la promoción 2011, se registraron en total 23,262 sustentantes egresados de 82 escuelas de medicina del país. Cuarenta y seis de esas escuelas

Tabla 5. Investigadores del SNI por área del conocimiento, 1997-2010 (años seleccionados)

Año	Ciencias fisicomatemáticas y de la Tierra	Biología y química	Medicina y ciencias de la salud	Humanidades y ciencias de la conducta	Ciencias sociales	Biotecnología y ciencias agropecuarias	Ingeniería	Total
1997	1,436 (22.9)	1,314 (20.9)	650 (10.4)	1,118 (17.8)	673 (10.7)	463 (7.4)	624 (9.9)	6,278
2001	1,612 (20.1)	1,436 (17.9)	846 (10.6)	1,362 (17.0)	920 (11.5)	856 (10.7)	986 (12.3)	8,018
2006	2,075 (17.2)	1,890 (15.6)	1,343 (11.1)	1,964 (16.2)	1,609 (13.3)	1,440 (11.9)	1,775 (14.7)	12,096
2010	2,708 (16.3)	2,904 (17.5)	1,592 (9.6)	2,465 (14.9)	2,616 (15.8)	1,866 (11.2)	2,447 (14.7)	16,598

n (%)

Adaptado de CONACYT, Miembros del Sistema Nacional de Investigadores, 2010.

tuvieron egresados con un limitado rendimiento si se considera que menos de 25% de sus alumnos fueron seleccionados¹⁸. De hecho, conviene señalar que, en los cinco últimos exámenes, 11 escuelas han tenido menos de 10% de egresados seleccionados^{18,19}.

Preocupa que tres de esas escuelas hayan tenido ese bajo rendimiento en cuatro exámenes y una más en tres de ellos. Esas cuatro escuelas registraron 1,273 alumnos en conjunto en los cinco exámenes y solo aportaron 107 candidatos seleccionados a las residencias médicas, es decir, un índice de selección de 8.4%. Los casos extremos están representados por los institutos de estudios técnicos y superiores de Matatipac, de Nayarit, por el de Tepeaca, de Puebla, y por la Escuela Libre de Homeopatía, con solo tres seleccionados de entre 79 aspirantes, es decir, 3.8%.

El desafío de la producción científica

Otro desafío se relaciona con la producción académica y científica. Aquí también hubo avance, pero el ritmo ha sido menor al que se requiere. Se camina en la dirección correcta, pero el país se quedó atrás de otras naciones que lo han hecho más deprisa.

El número de miembros del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) en el campo de la medicina y las ciencias de la salud fue apenas de 1,592 en el año 2010. Entre 1997-2010 aumentó en 145%, ya que en la primera fecha alcanzó 650 (Tabla 5). Sin embargo, en tanto que en el primer año considerado representó el 10.4%, en los últimos años la cifra apenas supera el 9%. La mayor parte de los integrantes del Sistema (61.7%) en esta área corresponden al nivel 1, y solo 153 o el 9.6% están en el nivel 3²⁰.

Algo que también preocupa es que casi seis de cada 10 integrantes residen en el Distrito Federal, y que prácticamente el 80% tengan su domicilio en esa entidad federativa y en cuatro estados del país: Jalisco, Morelos, Nuevo León y Puebla (Tabla 6).

En lo que toca a la producción científica en el campo de la medicina, entre 1996-2010 se publicaron 22,441 artículos de autores mexicanos que generaron poco más de 191,000 citas. En consecuencia, el promedio anual respectivo fue de 1,496 artículos y de 12,743 citas, o de 8.5 citas por cada artículo²¹. Estos datos hicieron que México se ubicara en el sitio número 31, superado por Brasil y seguido de cerca por Argentina, Chile e incluso Cuba. Esta situación es preocupante si se toma en cuenta el tamaño de la población de estas naciones.

También debe llamar la atención la disminución de la presencia medicocientífica de México en América

Tabla 6. Miembros del SNI del área médica por entidades federativas con mayor representatividad, 2010

Estado	Número	%
D.F.	919	57.7
Jalisco	143	9.0
Morelos	92	5.8
Nuevo León	74	4.6
Puebla	33	2.1
México	27	1.7
San Luis Potosí	29	1.8
Querétaro	21	1.3

Adaptado de CONACYT, Miembros del Sistema Nacional de Investigadores, 2010.

Tabla 7. Presencia medicocientífica de México en América Latina. Comparación entre países, 1996-2010 (años seleccionados)

Año	México		Argentina		Brasil		Chile		América Latina
1996	986	(18.9)	715	(13.7)	2,122	(40.7)	391	(7.5)	5,215
2000	1,153	(16.8)	1,008	(14.7)	3,029	(44.1)	450	(6.6)	6,861
2004	1,317	(14.4)	1,118	(12.3)	4,791	(52.5)	523	(5.7)	9,125
2007	1,777	(12.4)	1,378	(9.6)	7,866	(54.9)	868	(6.1)	14,320
2010	2,593	(12.3)	2,122	(10.1)	11,957	(56.9)	1,390	(6.6)	21,018

n (%)

Adaptado de SCImago Journal and Country Rank. Producción científica internacional y mexicana, 1996-2010.

Latina. En tanto que en 1996 representó el 19%, en 2010 disminuyó a solo 12%. Tanto Chile como Argentina han tenido, en términos absolutos, un crecimiento más importante en los últimos años, pero la distancia con Brasil se ha incrementado mucho en los primeros años de este siglo, en especial entre 2004-2010 (Tabla 7).

El desafío de la diabetes

Un conjunto adicional de retos tiene que ver con los problemas de salud de la población. Ahí están algunos de siempre, también los del presente y ya se apuntan los del porvenir. Frente a la imposibilidad de abordarlos todos, se ejemplifica uno para plantear la gravedad del tema. Ni la prevención ni la curación funcionan debidamente en este caso. La gente enferma y muere por decenas de miles, y poco pasa. Durante la influenza pandémica en 2009 fallecieron por esta causa 1,479 mexicanos²². Lo que se hizo en torno a esa patología, que generó costos elevados para el país, no se ha hecho con una enfermedad que ocasiona, en 7 días, un efecto mayor. Es el caso de la diabetes *mellitus*, que en 2010 fue la razón de 82,964 defunciones, lo que representó el 14% de las muertes en el país, o lo que es lo mismo, una de cada siete defunciones²³.

Lo peor es ver cómo ha avanzado la mortalidad por esta enfermedad.

En 1950, la tasa registrada fue de 4.8/100,000 habitantes; en 1980, se incrementó a 21.9, y en 2010 llegó a 73.9, lo que implica un incremento de más de 15 veces (Tabla 8). Resulta muy poco probable que el panorama mejore en el corto o el mediano plazo. Por el contrario, es factible sostener que las defunciones que a causa de la diabetes se registrarán en 5 o

10 años ya se han incubado, y difícilmente podrán ser evitadas. Resulta urgente actuar ahora para conseguir un cambio en tres o cuatro lustros.

El desafío ético y administrativo

El último desafío al que se quiere hacer referencia es el de las grandes implicaciones éticas en la organización y la administración de los servicios de salud. Una de las más importantes radica en la asignación de recursos públicos para los mismos. En el país no se ha hecho un alto para revisar las implicaciones éticas existentes. Los numerosos planteamientos formulados por los estudiosos de la bioética no han sido atendidos^{24,25}. Implícitamente, se ha preferido desconocer las repercusiones, que enfrentar los dilemas.

Tabla 8. Mortalidad por diabetes *mellitus*. México 1950-2010

Año	Defunciones	Tasa/100,000 hab.
1950	1,238*	4.8
1960	2,787	8.0
1970	7,486	15.5
1980	14,625	21.9
1990	25,782	31.7
2000	46,614	47.8
2010	82,964	73.9*

*Cifra estimada.

INEGI. Defunciones generales por causas detalladas CIE-10, México 2010.

Adaptado de Secretaría de Salud. Información histórica de estadísticas vitales. Nacimientos y defunciones. 1893-2010.

Por lo que toca a los aspectos financieros, se debe reconocer que el presupuesto dedicado a la salud ha aumentado. Sin embargo, el efecto del incremento se ha notado poco en los servicios. Esto es debido, en parte, a que existen necesidades crecientes y a que se requieren ampliaciones sustanciales y un mejor uso de los recursos disponibles. El argumento de que no hay recursos no es de aceptarse en virtud de que hay que fijar prioridades, y la salud debe ser una de ellas.

Un asunto que ejemplifica lo anterior y que amerita de un análisis de fondo es el que resulta de la decisión asumida, a mediados de la década de 1990, de modificar la Ley del Seguro Social. Con ello se buscaba aligerar el déficit de la institución, estimular la creación de empleo y mejorar el ingreso de los trabajadores. Entre otras medidas, se disminuyó la aportación de patrones y trabajadores en las cuotas obligatorias, lo que se sustituyó por recursos fiscales. Se tiene evidencia de que el resultado alcanzado está muy lejos del que se buscaba.

El Instituto persiste en sus carencias que empiezan a ser crónicas. Después de tres lustros, el relevo de las obligaciones obrero-patronales ha aligerado poco los problemas financieros, y el empleo no ha crecido como se pretendía. La muestra de esto último es que, entre 1997-2011, solo se establecieron 3,466,000 nuevos empleos a juzgar por el número de asegurados permanentes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)²⁶, en tanto que la población aumentó más de 13 millones en el mismo periodo^{7,27}. En contraste, la aportación adicional del gobierno federal ascendió a más de 1 billón de pesos entre 1997-2010.

Conclusiones

A. Gabilondo ha dicho que: «Hay tanto sufrimiento y miseria en la vida, tanta injusticia, que es indispensable no sentirse del todo satisfecho mientras un solo ser humano no goce de la plenitud de sus derechos y de su vida». Este mensaje resulta aplicable en el país. Pero no basta con reconocer los problemas. Resulta indispensable alcanzar acuerdos entre todos para elaborar una gran reforma a las instituciones de salud nacionales.

Parece que se ha llegado al punto en que es imperativo organizar un Servicio Nacional de Salud de cobertura universal, único, público, descentralizado, con un modelo de atención que parta de la microrregionalización, que tenga niveles establecidos y cuente en

su diseño con la medicina familiar como sustento, que incluya a los más de 30,000 especialistas en la materia, que privilegie la prevención y asegure la calidad de la atención.

La reforma debe comprender las decisiones del caso en materia de recursos humanos, de investigación y de desarrollo tecnológico. Ha de contar con el financiamiento adecuado, con un sistema de planeación, evaluación, transparencia y rendición de cuentas que deje satisfechos a todos. Tendrá que incluir acciones que estimulen el desarrollo de los valores que permitieron establecer la relación médico-paciente como una herramienta terapéutica que impedía que se afectara ese encuentro que Ignacio Chávez recordaba al citar a L. Portes: «Una confianza frente a una conciencia»²⁸.

Concluimos reiterando algunas frases que pronunció uno de los autores recientemente: «Debemos arriesgarnos a tratar de lograr nuevas hazañas colectivas. Tenemos que replantear el rumbo del país. Si no lo hacemos, habremos dejado pasar una oportunidad fundamental, y las generaciones de quienes están naciendo y las que están por venir, tendrán todo el derecho de reclamarnos nuestra incapacidad. Nosotros heredamos un mundo de instituciones y de sistemas que otros construyeron. Nos toca el tiempo de su reforma completa e integral. Tenemos la oportunidad y el desafío de así hacerlo. La palabra es nuestra».

Agradecimientos

El presente artículo conformó la conferencia «Doctor Ignacio Chávez», impartida por J. Narro Robles en la Academia Nacional de Medicina en la sesión inaugural del CXLVII año académico, el 3 de febrero de 2010. Una expresión de agradecimiento a Manuel Ruiz de Chávez y a los integrantes de su mesa directiva 2009-2010, por conceder el honor y la oportunidad de dictar dicha conferencia. Para Ignacio Chávez, especial agradecimiento permanente. Él vivirá para siempre en una página brillante de la medicina mexicana, por sus contribuciones fundamentales y por un ejemplo de vida. Reconocimiento a los colegas que ayudaron a preparar el material original: Rodrigo Ares, Joaquín López Bárcena y David Moctezuma.

Bibliografía

1. Organización de Naciones Unidas (ONU). Economic and Social Council. Committee for Development Policy. Report on the eleventh session. Documento mimeografiado. 2009.

2. Organización de Naciones Unidas (ONU). Informe del secretario general. 12 de febrero 2010, p. 5 y 6.
3. Organización de Naciones Unidas (ONU). División de Población de la Secretaría General de las Naciones Unidas. 2009.
4. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social (CONEVAL). Pobreza en México y en las entidades federativas, 2008-2010. Julio de 2011.
5. Camus A. El mito de Sísifo. En: Lévy BH. Los dos siglos de Camus. Diario El País (España). 5 de enero de 2010.
6. Consejo Nacional de Población (CONAPO). Proyecciones de la población de México 2005-2050.
7. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Censo de Población y Vivienda 2010.
8. Secretaría de Salud. Compendio histórico de estadísticas vitales 1893-1993. México.
9. Consejo Nacional de Población (CONAPO). Indicadores demográficos básicos 1990-2030.
10. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Informe sobre Desarrollo Humano 2011.
11. Foro Económico Mundial (WEF). Global Competitiveness Report 2011-2012.
12. Lustig N. La desigual distribución del ingreso y la riqueza en México. En: Cordera R, Tello C, eds. La desigualdad en México. México: Siglo XXI; 1984. p. 283.
13. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos de los Hogares 2010.
14. Presidencia de la República. Quinto informe de gobierno. Datos de infraestructura en salud. 2011.
15. Narro-Robles J. La herencia de Flexner. Las ciencias básicas, el hospital, el laboratorio, la comunidad. *Gac Méd Méx.* 2004;140(1): 52-5.
16. Consejo Mexicano para la Acreditación de la Educación Médica (COMAEM). Acreditación de programas de medicina en México. Enero 2010.
17. Comunicación directa del director de Educación en Salud, Secretaría de Salud. Marzo 2012.
18. Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos para la Salud (CIFRHS). Médicos mexicanos inscritos, sustentantes, seleccionados y resultados por facultad o escuela de medicina. XXXV ENARM 2011.
19. Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos para la Salud (CIFRHS). Médicos mexicanos inscritos, sustentantes, seleccionados y resultados por facultad o escuela de medicina. ENARM 2007-2010.
20. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Miembros del Sistema Nacional de Investigadores, 2010.
21. SCImago Journal and Country Rank. Producción científica internacional y mexicana 1996-2010. Consultado en: www.scimagojr.com.
22. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Defunciones generales por causas detalladas CIE-10, México 2009.
23. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Defunciones generales por causas detalladas CIE-10, México 2010.
24. Danis M, Glancy C, Churchill L. Ethical dimensions of health policy. New York: Oxford University Press; 2002.
25. Rhodes R, Battin MP, Silvers A. Medicine and social justice. New York: Oxford University Press; 2002.
26. Secretaría del Trabajo y Previsión Social (STPS). Estadísticas del sector. Registros administrativos. Cuadro 1.1. Trabajadores asegurados en el IMSS. Consultado en: www.stps.gob.mx.
27. Consejo Nacional de Población (CONAPO). La situación demográfica de México. 1997. p. 9.
28. Louis Portes citado por Chávez I. Humanismo médico. Conferencias y discursos. México: Facultad de Medicina, UNAM; 2003. p. 65.

Eritema multiforme bucal, un padecimiento a considerar en el diagnóstico diferencial de enfermedades vesiculoampollares crónicas y recurrentes.

A propósito de un caso

Aleja Mancheno-Valencia^{1*}, María Elisa Vega-Memije², Sonia Toussaint-Caire², Eduwiges Martínez-Luna², Marisol Díaz-Lozano², Iris Galván-Martínez², Gylari Calderón-Pacheco² y Adalberto Mosqueda-Taylor³

¹División de Dermatología y de ²Dermatopatología, Hospital General «Dr. Manuel Gea González» SSA, México D.F., México; ³Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, México, D.F., México

Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 23 años de edad que fue referida con un cuadro de úlceras orales de aproximadamente 18 meses de evolución, diagnosticado finalmente como eritema multiforme (EM). Durante este lapso recibió múltiples diagnósticos y tratamientos, sin obtener la resolución del cuadro clínico. La paciente presentaba el antecedente de infecciones frecuentes por virus de herpes simple (VHS) en boca, y aparentemente los medicamentos recibidos contribuyeron a perpetuar los signos y síntomas de EM. La paciente presentó una rápida mejoría al suspender los medicamentos, y se prescribió un tratamiento antiviral para los episodios de infección por VHS.

PALABRAS CLAVE: Eritema multiforme. Infección por virus de herpes simple. Reacciones adversas a medicamentos.

Abstract

We present the case of a 23-year-old woman who was referred with an 18-month history, of oral ulcers finally diagnosed as erythema multiforme (EM). During this time she received multiple diagnoses and treatments, without resolution of the symptoms. The patient had a history of frequent infections by herpes simplex virus (HSV) in mouth, and apparently the drugs used to control it extended the signs and symptoms of EM. The patient showed rapid improvement after discontinuation of the drugs, and treatment for episodes of HSV infection was prescribed.

KEY WORDS: Erythema multiforme. Herpes simplex virus infection. Adverse drugs effects.

Introducción

Las lesiones ulcerativas de la mucosa bucal representan una de las principales causas de consulta en estomatología, sólo superadas por las enfermedades de los dientes y sus estructuras de soporte y los trastornos de la oclusión.

Existen numerosas enfermedades, tanto de naturaleza local como sistémica, que pueden manifestarse

como ulceración de la mucosa bucal, entre las que se pueden citar las úlceras de etiología traumática, estomatitis aftosa recurrente, infecciones diversas (herpes simple, citomegalovirus (CMV), micobacteriosis, micosis profundas, etc.), enfermedades mucocutáneas diversas (liquen plano, pénfigo vulgar, penfigoide de membrana mucosa, etc.), reacciones medicamentosas y diversos tipos de neoplasias malignas (carcinoma escamocelular, linfomas, etc.). El pronóstico es distinto para cada caso, por lo que el diagnóstico constituye la piedra angular para normar la conducta específica y lograr la curación o el control adecuado de la enfermedad sin detrimento de la calidad de vida, costo económico y demás alteraciones consecuentes a un

Correspondencia:

*Aleja Mancheno-Valencia
División de Dermatología
Hospital General Dr. Manuel Gea González
Calzada de Tlalpan, 4800
Col. Sección XVI, C.P. 14030, México, D.F.
E-mail: aleja_mv@yahoo.com

Fecha de recepción en versión modificada: 22-04-2012

Fecha de aceptación: 10-05-2012



Figura 1. Úlceras y erosiones en (A) borde bermellón superior e inferior, (B, C y D) mucosa oral móvil.

manejo inadecuado que conduce a mayor tiempo de evolución de dichas enfermedades.

Presentación del caso clínico

El propósito de este artículo es presentar el caso de una paciente de sexo femenino de 23 años de edad, quien acudió al servicio de dermatología de un hospital general por presentar múltiples lesiones en mucosa de cavidad oral y piel de extremidades superiores. La paciente presentaba afección del borde bermellón superior e inferior y mucosa oral móvil, caracterizada por úlceras y erosiones de formas y tamaños variados, algunas de ellas confluentes, de bordes irregulares, mal definidos, con fondo cubierto por fibrina. En el

borde bermellón inferior se observó una costra hemática y algunas erosiones (Fig. 1). En el dorso y palma de ambas manos presentaba cuatro lesiones de aspecto papular, hipopigmentadas con respecto a la piel circundante, de aproximadamente 3 mm de diámetro, con bordes bien definidos. La paciente refirió haber iniciado el padecimiento 18 meses antes, con sensación de ardor en la piel y mucosa oral, que 3 días después comenzó a manifestarse de acuerdo con la descripción previa, además de ampollas de manera ocasional en tronco y extremidades, las cuales se rompían fácilmente y se resolvían dejando manchas hipercrómicas. La paciente refirió la presencia de exacerbaciones y remisiones, las cuales no asoció con factores desencadenantes. Acudió con varios médicos

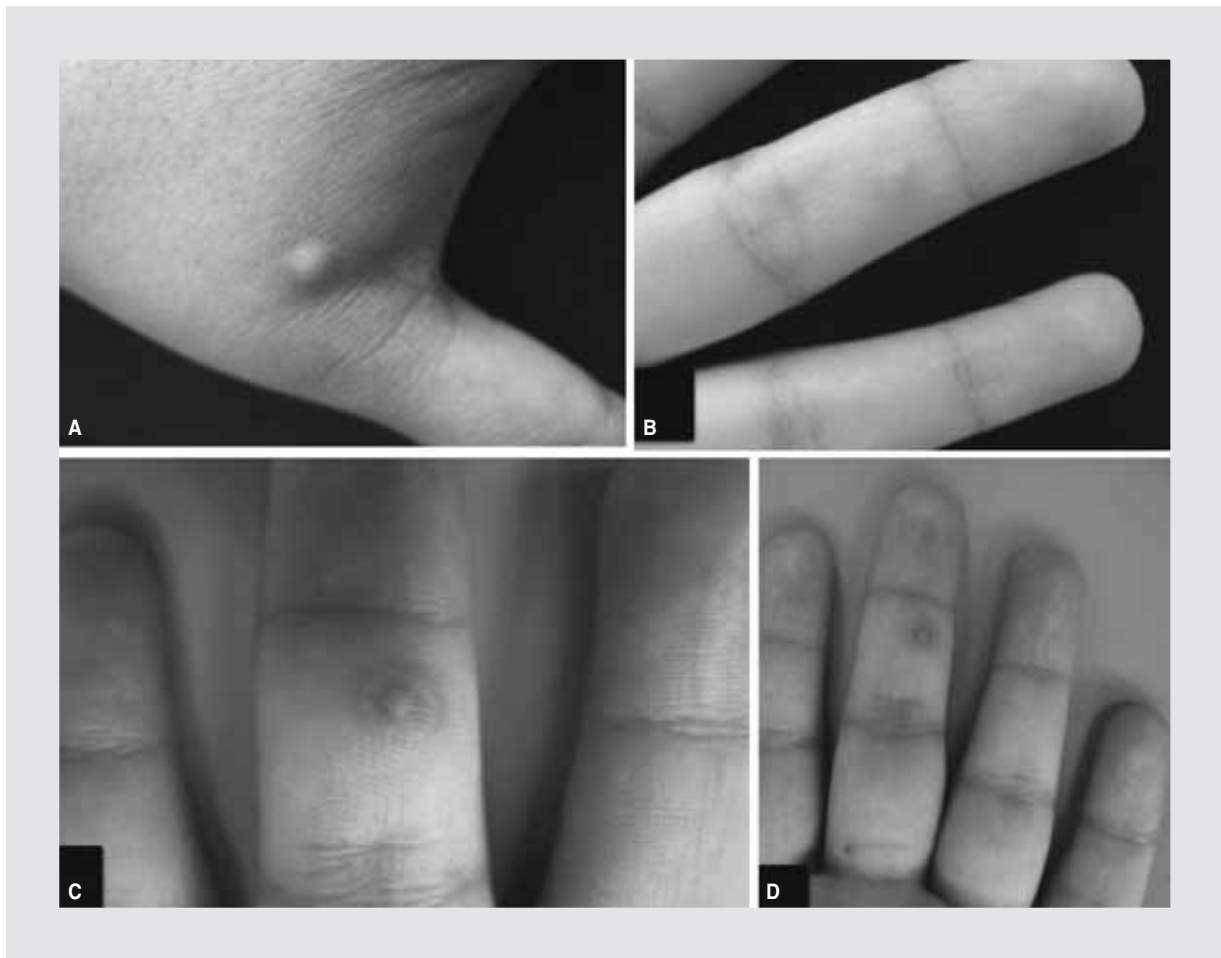


Figura 2. Cambios en los hallazgos cutáneos, pápulas eritematosas (A y B) y lesiones en «diana de tiro» 24 horas después (C y D).

en ese lapso, recibiendo los diagnósticos de infección (viral, bacteriana, micótica) y pénfigo vulgar (sin estudio histopatológico), y, consecuentemente, fue multitratada con gran cantidad de medicamentos, tales como: lincomicina, claritromicina, ibuprofeno, cetirizina, nimesulida, cefalexina, paracetamol, naproxeno sódico, diclofenaco, limeciclina, trimetoprima con sulfametoxazol, ranitidina, butilioscina y complementos alimenticios, entre otros, sin presentar mejoría. Se programó para realizar una biopsia, y a las 24 h se observaron cambios en las lesiones de aspecto papular presentes en manos, las cuales se encontraban ligeramente aplanadas, con un halo hipopigmentado sobre una base eritematosa, con aspecto «en blanco de tiro» (Fig. 2). Al interrogatorio dirigido refirió cuadros frecuentes de herpes labial asociados ocasionalmente a exacerbaciones de la dermatosis descrita. Se realizó la biopsia de una lesión característica en la mano y se solicitaron pruebas de inmunofluorescencia directa. Se prescribieron medidas generales y se suspendieron todos los medicamentos. Al cabo de 5 días se obtuvieron los resultados del

estudio histopatológico y de inmunofluorescencia, los cuales mostraron la presencia de una dermatitis de interfaz vacuolar con necrosis epidérmica, sin evidencia de daño citopático viral (Fig. 3) y ausencia de depósitos de inmunoglobulinas en piel. La paciente presentó una mejoría notoria en los días subsiguientes y se corroboró el diagnóstico de EM (Fig. 4). En el caso de la paciente se indicó terapia con valaciclovir por vía oral, en el supuesto de presentar pródromos de un nuevo episodio de herpes labial. La dosificación prescrita fue de 2 g cada 12 h por 1 día. Se realizaron controles periódicos por 1 año, durante el cual la paciente requirió recibir el tratamiento mencionado en dos ocasiones, sin llegar a presentar en ninguno de estos episodios un nuevo cuadro de herpes labial o de EM (Fig. 5).

Comentario

Tanto en la piel como en la mucosa bucal se pueden presentar lesiones que reflejan una cantidad innumerable de procesos fisiopatológicos complejos que pueden

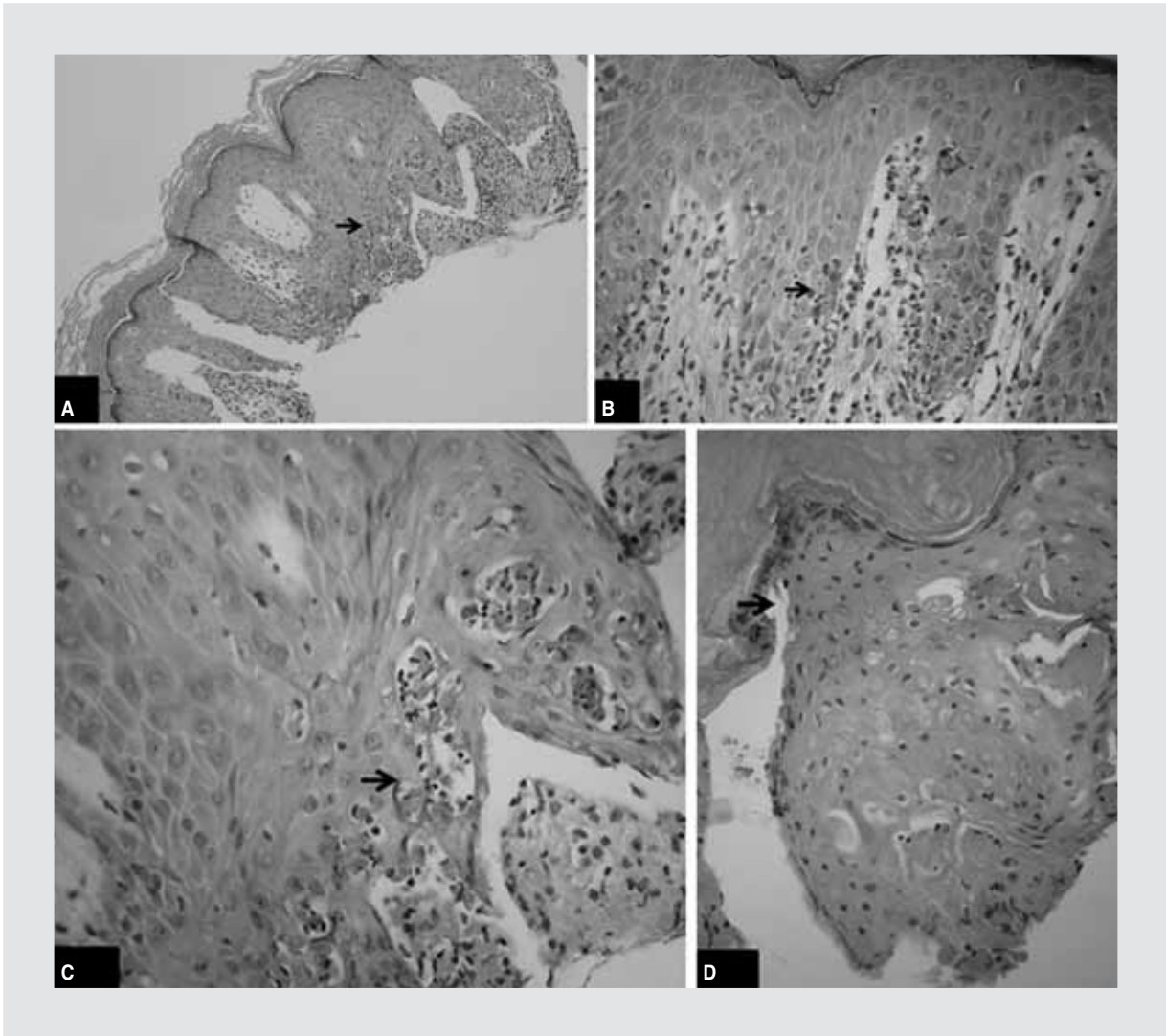


Figura 3. Dermatitis de interfaz vacuolar con necrosis epidérmica (flechas) A: H & E. B-D: 40x. 10x.



Figura 4. Mejoría al séptimo día de la suspensión de medicamentos.



Figura 5. La paciente 3 meses después del diagnóstico de eritema multiforme.

simular diversos estados patológicos. Frecuentemente, olvidamos que la exploración conjunta de piel y mucosas aporta datos valiosos para apoyar o desechar impresiones diagnósticas, guiando decisiones y generando nuevas hipótesis.

El EM se describe como un síndrome mucocutáneo agudo, autolimitado, recidivante, de curso benigno, cuya incidencia se ha estimado entre 0.1-1%¹. Afecta de manera predominante a individuos jóvenes, con ligero predominio en el sexo masculino², aunque hay reportes que informan un mayor número de casos en mujeres^{3,4}. Se han reportado recurrencias hasta en 30% de los casos⁴.

Usualmente se describe en asociación a infección viral recurrente (por virus de herpes simple en 60% de los casos)¹, con presencia de lesiones cutáneas características «en blanco de tiro», las cuales muestran tres zonas concéntricas: un halo eritematoso externo, una zona media pálida, y un disco central eritematovioláceo o con formación de ampolla. Comúnmente, éstas tienen una distribución acral, y el involucro de mucosas diferencia al EM mayor del menor⁵. Entre los agentes infecciosos, el *Mycoplasma pneumoniae* constituye la segunda causa más frecuente de EM, y es la principal en los casos pediátricos. En estos casos la presentación suele ser menos típica y más severa.

En aproximadamente 20% de los casos de EM se puede responsabilizar a algún medicamento como

factor desencadenante⁴. Las enfermedades infecciosas podrían aumentar el riesgo de efectos adversos por medicamentos. Esto podría deberse, en algunos casos, al afectar las vías de eliminación de fármacos⁶.

Es interesante mencionar que, aunque la presentación intrabucal del EM generalmente se asocia a la presencia de lesiones cutáneas, con menor frecuencia se puede presentar de manera única en la mucosa bucal y en ocasiones preceder a la enfermedad cutánea. Se estima que las lesiones bucales se presentan en 85-92% de los casos⁷. Las principales formas de presentación en esta región anatómica son como lesiones ulceradas en mucosa yugal, costras serohemáticas en labios que sangran fácilmente y ulceraciones irregulares en el dorso de la lengua^{8,9}. La condición puede afectar también a otras mucosas, ocasionando dificultad para la alimentación, fotofobia y disuria.

En los casos en que se sospecha de reacciones no inmediatas a medicamentos, se apoya la teoría de que en las entidades ampollosas menos severas (como es el caso del EM) hay una mayor probabilidad de que éstas hayan sido inducidas por un virus¹⁰, a diferencia de otros cuadros tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Al parecer, la interacción entre las enfermedades virales y el sistema inmune cumple un papel determinante en algunas de las entidades inducidas por fármacos. Los virus pueden interactuar con el sistema inmune a varios niveles: durante el metabolismo de fármacos, durante la presentación de un fármaco a linfocitos por células dendríticas, y durante la generación de citocinas y quimiocinas en la respuesta efectora^{11,12}. Los productos microbianos conservados pueden interactuar con receptores *toll-like* e inducir la maduración de células dendríticas, y esto podría ser relevante para incrementar el riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad asociadas a virus de Epstein-Barr (VEB), virus de herpes humano (VHH) y VIH^{8,13,14}.

Los medicamentos que con mayor frecuencia se han implicado en reacciones de tipo EM son carbamacepina, barbitúricos, hidantoína, medios de contraste yodados, fenobarbital, inhibidores de la transcriptasa reversa, salicilatos, penicilina, sulfonamidas y tetraciclinas¹⁵⁻¹⁷.

La histopatología de las lesiones iniciales de EM en piel revela un infiltrado inflamatorio perivascular superficial leve por linfocitos e histiocitos con edema intersticial y extravasación de eritrocitos en dermis papilar. Hay necrosis individual de queratinocitos basales y suprabasales, disqueratosis, alteración vacuolar importante y presencia de linfocitos en la unión dermoepidérmica. Característicamente, la capa córnea conserva su

patrón en red de canasta. En las lesiones tardías la necrosis epidérmica es más marcada y confluyente, así como el daño de interfaz vacuolar, por lo que se llega a formar una hendidura subepidérmica y eventualmente una ampolla. El infiltrado inflamatorio es más intenso y hay mayor extravasación de eritrocitos^{11,12,17}. En los casos de EM relacionado con fármacos se observan más queratinocitos necróticos en el acrosiringio y la presencia de eosinófilos en el infiltrado dérmico^{15,18}. A nivel de la mucosa bucal no existen hallazgos que permitan establecer el diagnóstico de esta entidad, por lo que las biopsias de esta región son útiles para descartar otras posibilidades diagnósticas como pénfigo vulgar, penfigoide de membranas mucosas, aftas y procesos infecciosos diversos.

En general, se puede hablar de dos patrones histológicos a nivel cutáneo: a) predominio del patrón inflamatorio con infiltrado liquenoide y necrosis epidérmica de predominio en capa basal, y b) patrón necrótico en el cual la necrosis epidérmica es mayor, con mínimo infiltrado inflamatorio. El patrón inicial se relaciona con EM mayor, mientras que el segundo se relaciona con síndrome de Stevens-Johnson y secundario a medicamentos¹⁹.

La reacción en cadena de la polimerasa revela el ADN-VHS en piel lesional de la mayoría de pacientes con EM, y las lesiones de piel son positivas para interferón γ ²⁰.

La terapia de primera línea se basa en la prevención de la recurrencia de infecciones causadas por VHS²¹. Debido a la patogénesis de esta enfermedad, se deduce que la intervención temprana resulta de beneficio²². Valaciclovir administrado ante los primeros síntomas de herpes labial reduce la duración del episodio, así como el dolor y disconfort. El régimen oral de valaciclovir de 1 día (2 g/12 h) ha demostrado ser una opción de tratamiento segura y efectiva, y ofrece la ventaja adicional de tener un esquema de administración simple y conveniente²³.

En conclusión, la presencia de úlceras crónicas de la mucosa oral con frecuencia lleva inicialmente a considerar como su causa a enfermedades vesiculares autoinmunitarias. Es importante notar los detalles que permiten orientar la sospecha diagnóstica, por lo que es fundamental obtener una adecuada historia clínica, con particular atención en los antecedentes de uso de medicamentos y de infecciones virales. El EM es un diagnóstico que se debe mantener presente en estos casos, ya que este proceso patológico puede actuar como «un gran imitador». El tomar una biopsia de la

lesión permitirá obtener datos valiosos, y probablemente sea la herramienta auxiliar más útil para descartar los principales diagnósticos diferenciales.

Bibliografía

- Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:763-75.
- Wetter DA, Davis MDP. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:45-53.
- Schofield JK, Tatnall FM, Leigh IM. Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients. *Br J Dermatol.* 1993;128:542-5.
- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002;138(8):1019-24.
- Mukasa Y, Craven N. Management of toxic epidermal necrolysis and related syndromes. *Postgrad Med J.* 2008;84:60-5.
- Carducci M, Latini A, Acierno F, Amantea A, Capitano B, Santucci B. Erythema multiforme during cytomegalovirus infection and oral therapy with terbinafine: a virus-drug interaction. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(2):201-3.
- Williams PM, Conklin RJ. Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Dent Clin North Am.* 2005 Jan;49(1):67-76, viii
- Farthing P, Bagan JV, Scully C. Mucosal disease series. Number IV. Erythema multiforme. *Oral Dis.* 2005;11:261-7.
- Gonçalves LM, Bezerra Júnior JRS, Cruz MCFN. Clinical evaluation of oral lesions associated with dermatologic diseases. *An Bras Dermatol.* 2009;84(6):585-92.
- Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19:80-90.
- Levy M. The combined effect of virus and drugs in drug-induced diseases. *Med Hypotheses.* 1984;14:293-6;11.
- Hashimoto K, Yasukawa M, Tohyama M. Human herpesvirus 6 and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3:255-60.
- Descamps V, Mahe E, Houhou N, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol.* 2003;148:1032-4.
- Pirmohamed M, Park BK. HIV and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1:311-6.
- Martin T, Hui LI. Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. *Chin Med J.* 2008;121:756-61.
- Crowson AN, Brown TJ, Magro CM. Progress in the understanding of the pathology and pathogenesis of cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:407-28.
- Zohdi-Mofid M, Horn TD. Acrosyringial concentration of necrotic keratinocytes in erythema multiforme: a clue to drug etiology. *Clinicopathologic review of 29 cases. J Cutan Pathol.* 1997;24:235-40.
- Ramdiyal PK, Naidoo DK. Drug-induced cutaneous pathology. *J Clin Pathol.* 2009;62:493-504.
- Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau JC. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol.* 1995;131:1268-72.
- Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. Herpes simplex virus associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced erythema multiforme: interferon gamma is expressed in HAEM lesions and tumor necrosis factor-alpha in drug-induced erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol.* 1999;113:808-15.
- Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:561-72.
- Spruance SL, Wenerstrom G. Pathogenesis of recurrent herpes simplex labialis, IV: maturation of lesions within 8 hours after onset and implications for antiviral treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;58:667-71.
- Spruance S, Jones T, Blatter M, et al. High-dose, short-duration, early valaciclovir therapy for episodic treatment of cold sores: results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(3):1072-80.

Derechos fundamentales innominados como parte de las garantías del derecho a la salud. El caso colombiano

Martha Cecilia Paz*

Magistrada auxiliar de la Corte Constitucional colombiana y docente en la Universidad del Rosario en Bogotá en el área de Hermenéutica Constitucional, Bogotá, Colombia

Resumen

Este artículo revisa las tres vertientes manejadas desde su inicio por la Corte Constitucional colombiana para justificar el amparo del derecho a la salud y preguntarnos si «otros derechos» sin la entidad de fundamentales, pero atados al plexo de valores constitucionales como el derecho a un diagnóstico preciso, el derecho a conocer las historias clínicas y el derecho al consentimiento informado, hacen parte de las garantías del derecho a la salud o son derechos con aire propio y entidad definida constitucionalmente.

PALABRAS CLAVE: Derecho a la salud. Corte Constitucional colombiana. Consentimiento informado.

Abstract

This paper reviews the three approaches adopted by the Colombian Constitutional Court to justify the protection of the right to health, and questions whether other rights that are not constitutionally defined, i.e. the right to a precise diagnosis, the right to access medical records, and the right to informed consent, also belong to the right to health or if they are distinctly different rights with a defined constitutional character.

KEY WORDS: Colombian Constitutional Court. Informed consent. Right to health.

La Corte Constitucional colombiana, desde pronunciamientos iniciales¹, ha indicado que la Constitución política de 1991 estableció un catálogo abierto de derechos fundamentales de manera tal que existen derechos señalados expresamente como fundamentales, por ejemplo, los del artículo 85, por ser de aplicación inmediata, los del capítulo 1, título II de la Carta y otros que, por remisión de los artículos 93 y 94 constitucionales, no se encuentran en la lista de derechos fundamentales expresos, pero por vía de jurisprudencia han adquirido esa categoría.

En lo que toca al derecho a la salud, la jurisprudencia de la Corte Constitucional ha manejado por tres vertientes diferentes su carácter de derecho constitucional justiciable: en la época temprana, 1991, la Corte Constitucional mantuvo la tesis de la conexidad²,

según la cual el derecho a la salud, como perteneciente a la categoría de los económicos, sociales y culturales, era considerado fundamental cuando aparecía vinculado o atado de manera inescindible con un principio o derecho fundamental³. El segundo escaño de protección califica el derecho a la salud como fundamental cuando, dentro de la controversia planteada ante la jurisdicción constitucional, se encuentra un sujeto de especial vulnerabilidad y protección constitucional (población carcelaria, mujeres embarazadas, adultos mayores, discapacitados físicos y mentales), pues ello activa la garantía inmediata del derecho para ser reconocido y protegido como derecho fundamental autónomo. El *iter* se cierra en el año 2008, con el derecho a la salud y su reconocimiento de manera autónoma en virtud de su contenido esencial, lo que está dado no solo por las leyes y reglamentos que crean y regulan el Sistema General de Seguridad Social en Salud, sino también por la Constitución, los precedentes

Correspondencia:

*Martha Cecilia Paz

Carrera Segunda, B # 66-23

Chapinero Alto, Bogotá, Colombia

E-mail: marpaz5corte@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 18-07-2012

Fecha de aceptación: 21-07-2012

de la jurisprudencia constitucional y los estándares derivados de los instrumentos internacionales de derechos humanos. El tránsito de la tesis de la conexidad a la de la fundamentalidad tuvo como soporte la égida de dos postulados: a) que un derecho es fundamental cuando esté funcionalmente dirigido a lograr la dignidad humana, y b) que un derecho prestacional se transmuta en un derecho subjetivo cuando se define de forma concreta y clara su contenido.

Como se indicó, en Colombia, siguiendo pautas del constitucionalismo moderno, el elenco de derechos fundamentales no obedece a un *numerus clausus* que restrinja la inclusión de otros que, anclados en la dignidad humana o en otras cláusulas de libertad o autonomía, no puedan protegerse por los jueces constitucionales. El artículo 94 de la Constitución colombiana establece una cláusula general y abierta de consagración de derechos al establecer que la «enunciación de los derechos y garantías contenidos en la Constitución y en los convenios internacionales vigentes no debe entenderse como negación de otros que, siendo inherentes a la persona humana, no figuren expresamente en ellos». Surgen de este enunciado los llamados derechos fundamentales innominados, cuyos ejemplos paradigmáticos en el ámbito general colombiano son los derechos al mínimo vital, a la dignidad (como derecho), el derecho a la seguridad personal y el derecho a la estabilidad laboral reforzada; otros ordenamientos, como el peruano, por ejemplo, consagran igualmente derechos que, sin estar a nivel positivo, caen en la categoría de «otros derechos», como pueden ser el derecho al agua, el derecho a la objeción de conciencia y el derecho a la verdad.

En el escenario de la salud, el derecho al diagnóstico podría perfilarse como un buen ejemplo de derecho fundamental innominado. En los desarrollos primigenios de la doctrina constitucional, quien solicitaba a las entidades de salud la realización de un diagnóstico como supuesto previo a cualquier intervención, patología o procedimiento médico, se veía frustrado por una negativa rotunda del cuerpo médico, que consideraba que la falta de un diagnóstico no infringía ningún derecho fundamental, por tratarse de una opinión coyuntural que muchas veces estaba sujeta a una cadena de consultas sobre el mismo tema y frente a diferentes especialistas en medicina. Sin embargo, en el entendido de que a la base de la protección a la salud en todas sus dimensiones, física, psicológica, emocional y sexual siempre permanece la sombra de la dignidad como elemento axial del Estado Social, el derecho a obtener un diagnóstico empezó a formar

parte integral del derecho fundamental a la salud. La jurisprudencia se inclinó, entonces, por señalar que, cuando las entidades encargadas de prestar los servicios de salud niegan a sus afiliados la posibilidad de ser diagnosticados, se infringen los derechos fundamentales a la salud, vida digna e integridad personal, pues se dilata sin razón la determinación de una enfermedad y el inicio del tratamiento médico a tiempo. La afectación de los derechos constitucionales por la negación del derecho al diagnóstico no solo ocurre cuando este se niega, sino también en las hipótesis de demora y dilación. En ambas situaciones la consecuencia de negarlo o dilatarlo afecta gravemente a la dignidad humana, poniendo al paciente a sufrir de manera interminable las afecciones propias de una enfermedad. La madurez de este giro jurisprudencial calificó el derecho a un diagnóstico como elemento cardinal en la satisfacción del derecho a la salud, que comporta dos perspectivas: la primera se contrae a dilucidarlo como medio necesario para identificar la enfermedad del paciente, y la segunda alude a la prescripción de un tratamiento o al suministro de medicamentos requeridos como parte de una opción terapéutica derivada de la identificación concreta de la patología. En este contexto, siendo el diagnóstico un componente esencial en la realización efectiva del derecho a la salud, debe protegerse en cada caso concreto, en la medida en que se desconozca al paciente sobre la práctica de todas aquellas actividades, procedimientos e intervenciones tendientes a demostrar la presencia de la enfermedad, su estado de evolución, sus complicaciones y consecuencias presentes y futuras. Incluso, tal amparo debe otorgarse indistintamente de la urgencia de su práctica, es decir, no simplemente frente al riesgo inminente que pueda sufrir la vida del paciente, sino además frente a patologías que no comprometan directamente esta.

Parte esencial del derecho a la salud y componente esencial en la realización efectiva de este derecho son los calificativos dados por la Corte Constitucional colombiana al derecho al diagnóstico, que no ha sido calificado expresamente por la jurisprudencia como un derecho fundamental innominado, pese a que da cuenta la casuística ante la Corte de circunstancias en las cuales la tutela o el amparo constitucional es solicitado directamente por violación del derecho al diagnóstico, y su satisfacción ha sido similar a la de un derecho de protección inmediata. Precisados los contornos de este derecho, bien haría la jurisprudencia en decantarse finalmente por considerar que el derecho al diagnóstico es un verdadero derecho fundamental

innominado, de protección inmediata por vía de tutela por ser un derecho básico para garantizar las condiciones de respeto al derecho a la salud y a la vida, y por ende, inherente a la persona humana, como lo prescribe el artículo 94 de la Constitución política colombiana. Comprensible también que se haya dilatado tal calificación por parte de la Corte si al uso de la jurisprudencia su trato es el de un verdadero derecho fundamental innominado.

Lo propio ha sucedido con el derecho al consentimiento informado. La jurisprudencia constitucional en Colombia ha previsto que el paciente tiene el derecho a conocer, de manera preferente y de manos de su médico tratante, la información concerniente a su enfermedad, a los procedimientos y/o a los medicamentos que podrán ser empleados para el mejoramiento de su estado de salud, con el fin de que pueda contar con los suficientes elementos de juicio que le permitan, en uso de sus derechos a la libertad, a la autodeterminación y a la autonomía personal, otorgar o no su asentimiento acerca de las actuaciones médicas que incidirán en su salud y en su propia vida. Como una exigencia constitucional, como un derecho fundamental, como parte del ámbito de protección del derecho a la dignidad y a la salud, como un derivado de la autonomía y el pluralismo que rigen una sociedad democrática, ha sido señalada esta prerrogativa del paciente y a su vez el deber del grupo médico. A diferencia del planteo anterior en relación con el derecho al diagnóstico, la discusión sobre si el consentimiento informado es realmente un derecho fundamental, de protección inmediata y susceptible de amparo constitucional, es un debate latente en el mundo, y Colombia no ha escapado del mismo. La jurisprudencia de la Sala Primera del Tribunal Supremo español, por ejemplo, ha catalogado el consentimiento informado como «un derecho humano fundamental, un derecho a la libertad personal, a decidir por sí mismo en lo atinente a la propia persona y a la propia vida, y consecuencia de la autodisposición sobre el propio cuerpo». Y entiende, además, que es «consecuencia necesaria o explicitación de los clásicos derechos a la vida, a la integridad física y a la libertad de conciencia⁴». Ello contrasta con la última sentencia del Tribunal Constitucional español⁵, que parece haber zanjado la discusión al estimar que, desde la perspectiva constitucional, el derecho al consentimiento informado «puede ser considerado un mecanismo de garantía para la efectividad del principio de autonomía de la voluntad del paciente, y, por tanto, de los preceptos constitucionales que reconocen derechos fundamentales que

pueden resultar concernidos por las actuaciones médicas y, señaladamente, una consecuencia implícita y obligada de la garantía del derecho a la integridad física y moral, alcanzando así una relevancia constitucional que determina que su omisión o defectuosa realización puedan suponer una lesión del propio derecho fundamental». En el marco de la jurisprudencia colombiana, se ha señalado que en el tema del consentimiento informado existen varios principios tensionados alrededor de la ética médica que tienen soporte en instrumentos internacionales de derechos humanos⁶: son ellos: a) el deber del médico de contribuir al bienestar de su paciente y de abstenerse de causarle daño –principio de beneficencia–; b) el principio de utilidad, el cual supone que, para el desarrollo de la ciencia médica, son necesarias la investigación y la experimentación, en favor de la población futura; c) el principio de justicia, que supone una igualdad de acceso de la población a los beneficios de la ciencia, y d) el principio de autonomía, según el cual el consentimiento del paciente es necesario para poder practicarle cualquier intervención sobre su cuerpo. De esta manera, cuando la realización de un procedimiento médico implica la intervención o manipulación del cuerpo del paciente, el médico que haya intervenido con sus conceptos científicos especializados en la elaboración de propuestas médicas que buscan solucionar los problemas de salud involucrados en una causa deberá suministrar al interesado la información suficiente que se ajuste a la realidad científica y fáctica que rodea el caso en particular y permita que el paciente, haciendo uso de su autonomía individual, asienta sobre el procedimiento a él propuesto y acepta, en consecuencia, someterse o no al mismo en aras de mejorar su estado de salud. Ha avanzado la jurisprudencia señalando que en aquellos casos en los que, como consecuencia de una afección grave en la salud, surgen de manera colateral otras dolencias que pueden ser aliviadas o alteradas con la realización de un procedimiento, todos los médicos deberán igualmente informar al paciente de los efectos secundarios que aquel tratamiento pueda tener en su salud y en su vida. El balance en la dinámica real de la jurisprudencia arroja resultados congruentes con la retórica y la práctica de este instituto jurídico. Efectivamente, en materia de juicios de tutela o de amparo constitucional referidos a tratamientos, intervenciones médicas, diagnósticos o suministro de fármacos, la exigencia del consentimiento informado es parte de la protección a la salud, un *plus* en las órdenes que emite la Corte Constitucional colombiana en estas materias, una

garantía que claramente se sitúa en el ámbito de protección del derecho a la dignidad, a la autonomía y a la salud, y que igualmente apunta a la salvaguarda de la dignidad de la persona, según las voces del artículo 94 de la Constitución colombiana. Expresamente, no se ha asumido como un verdadero derecho fundamental innominado de protección inmediata y de categoría independiente que incluso pueda ser objeto de vulneración propia; continúa moviéndose como un condicionamiento para que el procedimiento médico se realice con plenas garantías de autonomía y libertad, una exigencia ética para los médicos, una garantía para los pacientes, pero no un derecho justiciable *per se*. No da cuenta la jurisprudencia colombiana de ningún caso en el cual se hubiese protegido el consentimiento informado⁷ como un derecho fundamental autónomo, amén de que sí es copiosa la casuística que condiciona gran parte de los amparos médicos a la existencia del consentimiento informado del paciente previa información proporcionada por el médico.

En la misma línea de razonamiento, está la del derecho a obtener la historia clínica por parte de los familiares de un fallecido⁸. El artículo 34 de la Ley 23 de 1981, reguladora en Colombia de la profesión médica, dispone: «La historia clínica es el registro obligatorio de las condiciones de salud de un paciente. Es un documento privado sometido a reserva, que únicamente puede ser conocido por terceros previa autorización del paciente o en los casos previstos en la ley». La jurisprudencia constitucional, desde el año 1993, se alineó con este dictado legal tras sostener que solo con la autorización del paciente podía revelarse a un tercero el contenido de su historia clínica, y en caso de haberse levantado la reserva, ya fuere por autorización del paciente o por una autoridad competente, su uso debía limitarse al objeto de la autorización dada por el paciente. De lo contrario, los datos extraídos sin su autorización no podían ser utilizados válidamente como prueba en un proceso judicial; en el año 1999 señaló, igualmente, que el derecho a conocer y solicitar la documentación contenida en la historia clínica no se ubicaba dentro del espectro del artículo 74 constitucional sobre acceso a documentos públicos, sino dentro del ámbito del derecho a la intimidad, consagrado en el artículo 15 de la Carta política. Esta afirmación estaba justificada por anclarse la historia clínica en una información privada, que solo concernía a su titular y excluía del conocimiento a otras personas, así fueran sus propios familiares. La Corte estimó, en esa ocasión, que la autorización para levantar la reserva de la historia clínica era de aquellos derechos

que la doctrina llama de la personalidad, es decir, derechos que están unidos a la persona, son inseparables de ella, son intransmisibles y tienen un carácter extrapecuniario, de orden moral no estimable en dinero. Por ello, a la letra de esa jurisprudencia, con la sola causa del fallecimiento del titular del derecho, no desaparecía el carácter reservado de su historia clínica. La rigidez de estos brotes de la jurisprudencia juvenil de la Corte tenía poca vocación de permanencia, y la misma Corporación, por medio de subreglas sentadas para cada caso, fue haciéndola más flexible. En un fallo de 2006⁹, esta Corporación señaló que la imposibilidad para los familiares y terceros interesados en tener acceso a la historia clínica del paciente fallecido no era absoluta, menos aún cuando del estudio del caso se arribaba a la conclusión de que la información requerida era necesaria para iniciar un proceso de responsabilidad civil contractual o extracontractual contra las entidades bajo cuyo cuidado estuvo la persona fallecida. En efecto, en dicha oportunidad, la Corte, haciendo acopio de la interpretación por armonización concreta de derechos, consideró que, frente a la reserva legal de la historia clínica de quien había fenecido, se encontraban diferentes derechos contrapuestos: por un lado, el derecho del occiso a la intimidad, y por otro, el de sus familiares y terceros interesados a la información y acceso a la administración de justicia. Consideró, entonces, que siempre que del análisis del caso concreto se llegase a la conclusión de que, so pretexto de proteger el derecho a la intimidad de quien había muerto se vulneraba el derecho de sus familiares y terceros interesados a la información y al acceso a la administración de justicia, debía levantarse la reserva legal que pesaba sobre la historia clínica de la persona fallecida y acceder a la petición de quien la solicitaba, siempre que fuera con fines judiciales. En su más reciente jurisprudencia¹⁰, la Corte fijó nuevos criterios y entendió que, si bien la reserva legal de la historia clínica de quien había fallecido era un derecho que se ubicaba dentro del espectro del artículo 15 constitucional, también lo era que el mismo fuese inoponible a los parientes más cercanos del occiso, ya que entre dichas personas existía «el más estrecho lazo de confianza, de amor, de proximidad en las relaciones familiares, y quienes podrían resultar potencialmente afectadas con la información contenida en la historia clínica, en un mayor grado», lo que justificaba que, frente a las mismas, se predicara «una situación especial en relación con la intimidad que se pretende proteger mediante la reserva de la historia clínica». En este orden de ideas, se

aclaró que la imposibilidad para acceder a la información contenida en la historia clínica del paciente no tiende, exclusivamente, a proteger el derecho a la intimidad de quien muere, sino la de todo su núcleo familiar; cuestión que permite desvirtuar el carácter de documento privado sometido a reserva legal frente a sus familiares más próximos con el fin de garantizarles sus derechos fundamentales al libre acceso a la administración de justicia, a la información, intimidad familiar y a la verdad. De igual manera, consideró la nueva doctrina constitucional que el fundamento para hacerse de la historia clínica de quien fallece por parte de sus familiares más próximos se encuentra en el derecho que les asiste de acceder a una información vital, dado que de esa manera se les garantiza la protección de otros derechos fundamentales como el derecho a conocer la verdad acerca de las circunstancias en que murió su ser querido y el derecho a la vida en condiciones dignas, en el sentido de tranquilidad moral y mental. Por otro lado, se precisó que diferente era la situación de los terceros interesados en obtener la información contenida en la historia clínica de quien había fallecido, pues frente a ellos sí era oponible el carácter reservado de dichos documentos, toda vez que los mismos no ostentaban un interés legítimo que justificara el levantamiento de dicha protección legal. Por consiguiente, el derecho a obtener información contenida en historias clínicas se perfila también como un claro derecho fundamental innominado en cabeza de los familiares más cercanos del fallecido y por existir entre ellos un estrecho lazo de confianza y amor, no pudiendo predicarse lo mismo de todos aquellos terceros interesados en tener acceso a dicha información, pues, al no existir un interés legítimo que justifique levantar, *ab initio*, la reserva, es necesario acudir ante las autoridades competentes para que sean estas quienes determinen el acceso a dicha documentación. De tal manera, se protege el derecho a la intimidad de quien fenece así como también el derecho a la intimidad familiar, libre acceso a la administración de justicia, a la información y a la verdad de su núcleo familiar. Dentro del acervo de la jurisprudencia en la materia, no se constata la calificación de

derecho fundamental innominado para este escenario concreto, pero sí se registran numerosos casos de solicitud de amparo judicial para proteger el derecho a obtener la historia clínica, siendo asumido en la práctica como un derecho autónomo, de protección inmediata, pero formalmente gravitado dentro del ámbito de protección del artículo 15 constitucional referido a la intimidad.

En la actualidad, los principios del Estado Social de Derecho en Colombia no solo permiten, sino que obligan a la apertura del elenco de derechos fundamentales. La dignidad de la persona, la verdad, el libre desarrollo de la personalidad e incluso normas generales de libertad y autonomía implican ya no solo límites para el Estado, sino un compromiso de este con todos los ciudadanos. Las previsiones constitucionales expresas no siempre pueden satisfacer las más elevadas necesidades de un pueblo ni protegerlo de imponderables impulsos humanos, de ahí la importancia del reconocimiento de nuevos derechos y la posibilidad de que se extiendan las garantías de los que gozan de fundamento constitucional. Se ha querido demostrar, en este artículo, que en materia de salud, específicamente, así no esté consagrado un derecho como fundamental autónomo, el juez constitucional se obliga a interpretarlo haciendo uso del marco categorial, esto es, desde los derechos vecinos a su protección, como son, en este caso, la salud, la dignidad, la autonomía y la libertad. Cuando, por un razonamiento axiológico, el juez constitucional concluye que se trata de un derecho encaminado a realizar valores como la dignidad, la igualdad y la convivencia, advierte que está ante un derecho fundamental y debe actuar, por lo tanto, con coherencia en la interpretación y eficacia para su concreción frente a eventos específicos. En todo caso, la cláusula de derechos innominados o no enumerados debe ser utilizada con cautela y no indiscriminadamente, pues, por más nobles que sean las intenciones del intérprete, sería opuesto a la naturaleza expansiva de los derechos fundamentales y podría devenir en una afectación del principio de seguridad jurídica al imaginar una intermitencia en el reconocimiento de un derecho fundamental.

Los cinco testamentos de Francisco Xavier Balmis

José Tuells* y José Luis Duro Torrijos

Cátedra de Vacunología Balmis UA-CSISP. Universidad de Alicante y Centro Superior de Investigación en Salud Pública, Valencia, España

Resumen

El reciente hallazgo de los Protocolos Testamentarios Francisco Xavier Balmis (1753-1819), director de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, constituye una nueva fuente documental para explorar su perfil biográfico. Balmis redactó un total de cinco testamentos que abarcan el periodo de 1803-1818 y coinciden con momentos cruciales de su vida. Su análisis ha permitido establecer interesantes observaciones que certifican su inseguridad personal antes de afrontar la expedición, su desamparo al ser despojado de sus bienes por adherirse a la causa monárquica frente a Napoleón, el consuelo al serle restituidos sus honores y hacienda o la entereza para afrontar sus últimos momentos. Revelan que Balmis supo hacer de la carrera profesional como cirujano militar un instrumento para alcanzar el prestigio social, y desmienten los supuestos sobre un final oscuro. El inventario de sus bienes ratifica su desahogada situación económica y su capacidad para gestionarlos. Las fuentes notariales se acreditan con este caso de Balmis, un funcionario de la Corona, como un ejemplo para el estudio de las oligarquías urbanas del Antiguo Régimen.

PALABRAS CLAVE: Francisco Xavier Balmis. Vacuna. Testamento. Inventario de bienes.

Abstract

The recent discovery of the testamentary records of Francisco Xavier de Balmis (1753-1819), director of the Royal Philanthropic Expedition of the Vaccine, constitutes a new source material with which to study his biographical profile. Balmis wrote a total of five wills covering the period from 1803-1818 and coinciding with crucial moments in his life. The analysis of these documents has led to interesting observations that confirm Balmis's personal insecurity before facing the Expedition, his vulnerability when he was stripped of his possessions for joining the royalist cause against Napoleon, the reassurance he felt when his honors and property were restored, or his fortitude in facing the final moments of his life. The documents also reveal that Balmis used his career as a military surgeon as a tool to achieve social prestige, and belie the assumptions of an obscure end. The inventory of his goods confirms his comfortable economic situation and his ability to manage it. The notarial sources are confirmed by this case of Balmis, an official of the Crown, as an appropriate source for the study of urban oligarchies of the Spanish Ancien Régime.

KEY WORDS: Francisco Xavier Balmis. Vaccine. Will. Inventory of goods.

Introducción

Francisco Xavier Balmis (1753-1819) ha pasado a la historia de la salud pública por su participación en la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna (1803-1810) en calidad de director de la misma, lo que le convirtió en

un pionero de la vacunación internacional¹. Los estudios sobre su figura se centran en esta singular campaña que permitió introducir la vacuna contra la viruela en las colonias españolas de Ultramar². Las referencias a Balmis como personaje histórico muestran varias lagunas sobre determinados pasajes de su vida, lo que ha dado pie a elaborar conjeturas inciertas. Constituyen un ejemplo los detalles relacionados con sus últimos años, que la historiografía balmisiana hispanoamericana nos muestra como un escenario sombrío. Moreno Caballero, su primer biógrafo, señala que «nadie dice

Correspondencia:

*José Tuells

Cátedra de Vacunología Balmis UA-CSISP

Facultad de Ciencias de la Salud

Campus de San Vicente Raspeig

Ap. 99. 03080 Alicante, España

E-mail: tuells@ua.es

Fecha de recepción en versión modificada: 28-04-2012

Fecha de aceptación: 14-03-2012

dónde ocurrió su fallecimiento ni las circunstancias que le acompañaron, pero es de sospechar fundadamente que ocurriera en Madrid»³; Díaz de Yraola, «olvidado quizás, pasaron los restantes días de su vida»⁴, o Fernández del Castillo, «regresa de México y se encuentra sin propiedades y con muy pocos elementos de vida, muriendo obscura y pobremente el año 1820»⁵. Por contra, autores ingleses citan cómo disfrutaba de una influyente posición: «adquirió una desahogada fortuna, ahora goza en Madrid de la distinción que merece y auspicia la difusión de la vacunación en la Península»^{6,7}.

El presente estudio, resultado del hallazgo de documentos inéditos entre los que se encuentran cinco testamentos dictados por el propio Balmis, revela aspectos biográficos desconocidos sobre su trayectoria posterior a la expedición. Nuestro objetivo es mostrar la influencia que los acontecimientos políticos de la época tuvieron en su vida y deshacer las especulaciones erróneas sobre sus años postreros.

Un verano ajetreado

Tras una primavera cargada de incertidumbres, durante el verano de 1803 Balmis desplegó una actividad frenética a cuenta de la expedición, desarrollando una estrategia que abarcaba varios frentes para hacerse cargo del proyecto. En marzo se edita su traducción de la obra de Moreau de la Sarthe *Tratado histórico y práctico de la vacuna*⁸. En junio, una crónica local anunciaba su pericia como vacunador j Jenneriano: «el deseo de contribuir en proporcionar a los padres de familia su absoluto preservativo, obliga al Dr. D. Francisco Xavier de Balmis, a ofrecerles la buena vacuna, y a vacunar gratis a todos los que gusten presentarse en su casa los martes y miércoles de cada semana, vive en la calle de la Montera, junto a la tienda de los Alemanes»⁹. Tampoco dejó de visitar o escribir a médicos influyentes de la corte, como Gimbernat o Ruiz de Luzuriaga, para recabar su apoyo.

A finales de junio obtuvo la aprobación de la Junta de Cirujanos de Cámara¹⁰ para el proyecto de expedición que había propuesto como alternativo al presentado por José Flores, siendo inmediatamente nombrado director de la misma¹¹. Con las gestiones para resolver cuestiones financieras como los sueldos de los expedicionarios o el tipo de barco a contratar, transcurrió el mes de julio hasta que el 5 de agosto *La Gaceta de Madrid* hizo pública la iniciativa real^{12,13}. El 24 de agosto Balmis redactó una «lista de los empleados en la Expedición de la Vacuna y asignaciones que

dejan a sus familias en España»¹⁴. Ese mismo día mostraba su conformidad con la propuesta del juez de Arribadas, de La Coruña, que se había decantado por contratar para el viaje la corbeta *María Pita*⁵.

Días después, Antonio Caballero, ministro de Gracia y Justicia, dictaba la Real Orden de 1 de septiembre que comunicaba a las autoridades civiles y religiosas de Ultramar los objetivos de la expedición, instándoles a ofrecerle apoyo al paso por sus territorios^{3,15}.

El 9 de septiembre, Balmis partió hacia Galicia con los expedicionarios, llegando días después a La Coruña, donde dedicó su actividad a supervisar la colecta de niños, a prepararlos para el viaje con la ayuda de la rectora de la Casa de Expósitos o a disponer los materiales técnicos que se transportarían en el barco¹⁶. Tomó las últimas decisiones respecto a la idoneidad de los expedicionarios en noviembre, y finalmente llevaron anclas rumbo a Canarias el día 30 del mismo mes¹⁷.

Balmis estaba a punto de cumplir los 50 años, se encontraba en el apogeo de su carrera profesional y se dio cuenta del riesgo y la envergadura del viaje. Quizás por eso, antes de salir de Madrid, 4 días después de la Real Orden que certificaba el encargo de llevar el remedio contra la viruela a las colonias, llevó a cabo un acto personal, algo que sólo a él incumbía, redactar un testamento.

El testamento previo a la expedición

El estudio de un testamento permite interpretar las últimas voluntades de un individuo, bajo qué circunstancias se elabora y cuáles son sus características socioeconómicas¹⁸. En su estructura, además de los datos del testador, ciertas solemnidades y los testigos, aparecen dos apartados: las disposiciones espirituales, relacionadas con los aspectos divinos, salvación del alma, declaración de fe; y las disposiciones materiales, que incluyen aspectos más mundanos, como la elección y forma de la sepultura donde reposarán los restos del difunto, las mandas y sufragios por su alma, la elección de los albaceas y el reparto de sus bienes¹⁹ (Tabla 1).

Balmis acude la mañana del 5 de septiembre de 1803 a plasmar sus voluntades ante el notario A. Martínez Llorente, que recogerá sus disposiciones. Será el primero de los cinco testamentos que redactará en su vida. La lectura del texto refleja cierta improvisación, parece dictado de forma apresurada. Balmis encomienda sus voluntades a dos amigos: «que por cuanto sus muchas ocupaciones y otros

Tabla 1. Estructura de los testamentos

«Es una legítima determinación de nuestra voluntad, por medio de la cual disponemos para después de nuestra muerte de la hacienda, bienes, y derechos que nos competen, con institución directa del heredero» ¹⁸			
Tipología	Abierto	Ante un escribano y un mínimo de 3 testigos vecinos del lugar donde se hace	
	Cerrado	En secreto y se presenta cerrado ante escribano, firman 7 testigos con él mismo ¹⁸	
Solemnidades testamentarias	Para validar la voluntad del testador, se requieren ciertas solemnidades que deben cumplirse para evitar engaños y fraude ¹⁹ . Se conocen como unidad de contexto «Todas las solemnidades que las leyes exigen, se deben guardar en el testamento; si una se omite el testamento será injusto y nulo.» ¹⁸	Unidad de contexto	
		Papel sellado	
		Testigos: depende de la tipología	
		Datos del Testador	
		Reconocimiento legal para poder testar: «estando en su entero juicio memoria y entendimiento natural» ²⁰	
Bloque I	Disposiciones espirituales: conjunto de compromisos espirituales, en beneficio de la salvación del alma, eludiendo los horrores del infierno y purgatorio		
	Invocación divina	«En el nombre de Dios todo Poderoso amén.» ²⁹	
	Protesta de fe	«Creyendo y confesando como creo y confieso en el misterio de la Santísima Trinidad Padre, Hijo y Espíritu Santo, y en todos los demás misterios y sacramentos que tiene nuestra Santa Madre Iglesia Católica Apostólica Romana bajo de cuya verdadera fe y creencia he vivido, vivo y protesto vivir y morir como católico fiel cristiano.» ²⁸	
	Salvación del alma	«Temeroso de la muerte que es natural y precisa a toda natura humana y su hora incierta para cuyo amargo trance invoco por mi intercesora protectora y abogada a la serenísima reina de los Ángeles María Santísima Madre de Dios Señora nuestra refugio de pecadores.» ²⁴	
	Elección y forma de la sepultura	«Hecho cadáver mando sea amortajado y sepultado en el lugar que dispusieren mis testamentarios.» ²⁴	
Bloque II	Disposiciones materiales. Asegura que sus asuntos y bienes quedan en el orden deseado		
	Mandas, legados: forzosos y voluntarios	El legado o manda es: una donación que el testador hace en su testamento, por amor de Dios o por su alma, o por hacer el bien a quien se la deja. Los legados se dividen en forzosos y voluntarios	
		Forzosos	Aquellos que se deben dejar a ciertos objetos piadosos, quedando al arbitrio del testador la cantidad que lega
		Voluntarias	Son los que dependen de la voluntad del testador, como efecto de su liberalidad ¹⁹
	Albaceas testamentarios	Es el encargado por el testador de la ejecución de su última voluntad en su protocolo testamentario ¹⁹	
	Institución de herederos	Todo hombre o mujer, sea libre o siervo y que no le esté prohibido por derecho, que después de la muerte del testador, le ha de suceder en todos los bienes, derechos y acciones, disponiendo de todo su arbitrio ³³	
	Desheredación	«A no tener herederos forzosos pues aunque tengo una hermana legítima llamada Dña. Micaela Balmis le tengo dado y suministrado mucho más de lo que pudiera corresponder como consta...» ²⁴	
	Revocación o confirmación de otras disposiciones	«Por este testamento revoco y doy por nulos, cancelados y de ningún valor todos y cualesquier testamentos que antes de ésta haya hecho y otorgado por escrito, de palabra o en otra forma para que ninguna valga ni hagan fe en juicio ni fuerza de él salvo el presente.» ²⁸	

motivos no le permiten disponer con aquella claridad que quisiera las cosas tocantes y concernientes a su última disposición y voluntad, y teniendo como tiene entera satisfacción y confianza en D. Miguel de Corres, caballero maestrante de Ronda, y en D. Juan Lázaro, regente de la Real Calcografía, residentes de esta corte, sus íntimos amigos, para que en nombre del otorgante y representando su propia persona actúen, y luego que se verifique su fallecimiento, formalicen, hagan y ordenen su testamento y última voluntad, disponiendo la forma de entierro, misas, legados que les pareciere y les dejara comunicado...»²⁰.

El documento, de tipo abierto²¹, fue rubricado por cuatro vecinos de la corte²⁰ (Tabla 2). Balmis manifiesta su deseo de nombrar «por sus únicos y universales herederos a su hermana Micaela Balmis de estado casada con Salvador Pastor, vecina de Alicante, y a Manuela, su esclava, que tiene en su casa y compañía y dio libertad el día de su bautismo, según consta en la escritura de venta que para en poder de dicho D. Juan Lázaro, y hereden por iguales partes, en propiedad y posesión con la bendición de Dios, y quiere, manda y dispone que si la dicha Manuela, su esclava, se hallase al tiempo de su fallecimiento del otorgante en la menor edad, sean sus tutores, pero que si hubiese salido de aquella época se le entregase integra la mitad de mis bienes, pues así es mi expresada voluntad.»²⁰.

Los testamentarios a quienes Balmis concede el derecho para que se cumplan sus últimas voluntades, sus «íntimos amigos», son Juan Lázaro, regente de la Real Calcografía de Madrid (una institución creada en 1789 por iniciativa de Carlos III bajo el nombre de Real Estampería, que tenía por finalidad conservar los grabados de los artistas españoles), y Miguel de Corres. Este último había solicitado embarcar para Nueva España en 1769, por «haberle llamado sus primos D. Francisco Xavier y D. Norberto de Corres, residentes en México»²², obteniendo licencia de regreso en 1785. Había residido en Oaxaca, periodo en que pudo conocer a Balmis. Resultan significativos los cargos que ostentan ambos primos en el virreinato; Norberto de Corres será tesorero oficial real de las Cajas de Guanajato²³ y Francisco Xavier de Corres tomará posesión de la Alcaldía Mayor de Miahuatlán el 20 de abril de 1774²⁴. Eran, por tanto, amistades influyentes con excelentes relaciones en Nueva España.

Lo más sorprendente del documento sea quizás cómo se identifica: «D. Francisco Xavier de Balmis, soltero, cirujano consultor de los Reales Ejércitos y honorario de cámara de Su Majestad, residente en esta corte y natural de la ciudad de Alicante»²⁰.

Balmis, en el momento de firmar este poder testamento, no era soltero, llevaba casado 30 años con la alicantina J. Mataix. Sólo 2 meses después partirá la expedición.

El segundo testamento

Durante el siglo XVIII, las reformas importadas por la monarquía borbónica del modelo de centralización francés incluyeron a los militares, consolidándose un ejército regular y cada vez más profesionalizado. La carrera militar era una forma de vida, se percibía un salario fijo y existía la posibilidad de ennoblecimiento o ascenso en el escalafón social²⁵. Balmis se orienta profesionalmente en una doble vertiente, como militar, participando de esa búsqueda de prestigio social, y como cirujano, siguiendo la tradición familiar.

Concluida con éxito la expedición de Balmis (1803-1806) y publicitada como hazaña en el suplemento del 14 de octubre de 1806 de *La Gaceta de Madrid*, éste confía en recibir elogio y reconocimiento. Sin embargo, el conflicto bélico con los franceses y la invasión napoleónica se lo impedirán. Su adhesión al rey Fernando VII le mueve a trasladarse a Cádiz con toda precipitación siguiendo a la Junta Suprema Central, una decisión que le costará cara por cuanto es despojado en 1809 de todos sus bienes en Madrid. La difícil situación política en España alentaba los aires independentistas que brotaban en las colonias. Balmis pasa por una situación personal complicada que intenta resolver. Conocedor de las dificultades que había en México para perpetuar la vacuna, solicita una comisión que le es concedida «para asegurar la propagación del fluido vacuno en América, y que se perpetúe con utilidad de tan fieles vasallos, ha resuelto el Rey nuestro señor D. Fernando VII, y en su real nombre la Junta Superior gubernativa del Reino, que el director de la expedición marítima de la vacuna F.X. de Balmis, médico y cirujano honorario de cámara, que con tanto acierto la desempeñó, regrese a ese Virreinato»²⁶.

Balmis realizará este último viaje a América partiendo el 24 de enero de 1810 desde Cádiz y regresando en marzo de 1813. Meses después, el Tratado de Valençay, firmado el 11 de diciembre de 1813, pone fin a la Guerra de Independencia, restituyéndose la corona de España a Fernando VII. Curiosamente, 3 días más tarde de este hecho histórico, el 14 de diciembre, Balmis volverá a realizar testamento ante el mismo notario.

Balmis se presenta como «ministro honorario del Real y Supremo Consejo de Hacienda, médico y cirujano de cámara de Su Majestad y director de la Real

Tabla 2. Los cinco testamentos de Francisco Xavier Balmis

	5 septiembre 1803²⁰	14 diciembre 1813²⁷	27 febrero 1816²⁸	12 junio 1818²⁹	9 noviembre 1818³²
Tipología	Poder de testar; especial	Abierto o nuncupativo	Abierto o nuncupativo	Abierto o nuncupativo	Abierto o nuncupativo
Solemnidades testamentarias: Papel sellado Testigos	Papel sellado: sí Testigos: Manuel Martínez Moles, Diego Izquierdo, Andrés Majano, Nicolás Rubio y José Nuñez, vecinos de esta corte	Papel sellado: sí Testigos: León Cano, Juan Díaz y Domingo Rodríguez, vecinos de esta corte	Papel sellado: sí Testigos: Joaquín de Santillana, Juan y Mateo Fernández Hernández, vecinos de esta corte	Papel sellado: sí Testigos: Francisco Larrión, Mateo Mosquera, José González, Pedro Cuesta y Joaquín Planter, vecinos de esta corte	Papel sellado: sí Testigos: D. Phelipe Ramírez, D. Juan Crespo, José Ruiz, Cristóbal Olmo y Pedro Díaz, residentes en esta corte
Datos testador Estado civil	Cirujano consultor de los Reales Ejércitos y honorario de cámara de S.M.	Ministro honorario del Real y Supremo Consejo de Hacienda, médico y cirujano de cámara de S.M. y director de la Real Expedición de la Vacuna en los reinos de Indias	Ministro honorario del Real y Supremo Consejo de Hacienda, cirujano de cámara de S.M., director de la Real Expedición de la Vacuna en los reinos de Indias y vocal de la Junta Superior de Cirugía	Ministro honorario del Real y Supremo Consejo de Hacienda, cirujano de cámara de S.M., director de la Real Expedición de la Vacuna en los reinos de Indias y vocal de la Junta Superior de Cirugía	Ministro honorario del Real y Supremo Consejo de Hacienda, cirujano de cámara de S.M., director de la Real Expedición de la Vacuna en los reinos de Indias y vocal de la Junta Superior de Cirugía en esta corte
Nombramiento de tutores, albaceas y testamentarios	De estado soltero	De estado soltero	De estado casado con Dña. Josefa Mataix, natural de Alicante	De estado viudo de Dña. Josefa Mataix	Viudo de Dña. Josefa Mataix
	D. Miguel de Corres y D. Juan Lázaro y a cada uno el más amplio, firme y eficaz poder como es necesario y sin limitación alguna para que en nombre del otorgante, luego que se verifique su fallecimiento	Dña. Manuela Ruiz, de estado doncella, mi criada doméstica	D. Francisco Foronda, oficial de la Tesorería General de S.M., a D. Miguel de Corres, maestrante de Ronda, y a D. Francisco Pérez, cirujano de cámara de S.M.	D. Miguel de Garagori, presbitero capellán en casa del Excmo. Sr. Marqués de Bélgida, a D. Julián Nieto Posadillo, y la dicha mi sobrina Dña. Gertrudis Pastor y Balmis	D. Miguel Garagori, presbitero capellán en casa del Sr. Marqués de Bélgida, a D. Miguel Cavieres, secretario de la Junta Superior de Cirugía, a D. José Martín, oficial de la misma secretaría y a su sobrina Dña. Gertrudis Pastor y Balmis
Institución de herederos	Únicos y universales herederos a su hermana Dña. Micaela Balmis, vecina de Alicante, y a Manuela, su esclava, que tiene en su casa y compañía y dio libertad el día de su bautismo	Única y universal heredera Dña. Manuela Ruiz, mi criada doméstica	Única y universal heredera a mi hermana Dña. Micaela Balmis, vecina de la ciudad de Alicante, y en su defecto a sus hijos	Única y universal heredera a mi hermana Dña. Micaela Balmis, vecina de la ciudad de Alicante, y en su defecto a sus hijos	Única y universal heredera a mi hermana Dña. Micaela Balmis, vecina de la nominada ciudad de Alicante, de estado casado con D. Salvador Pastor, y en su defecto o por su fallecimiento a sus hijos

Expedición de la Vacuna en los reinos de Indias»²⁷, y deja como albacea, testamentaria y única heredera a Dña. Manuela Ruiz, su criada: «elijo y nombro por mi única y universal heredera a la referida Dña. Manuela Ruiz, mi criada doméstica, de estado doncella, en atención a los buenos servicios que me ha hecho, haber sido fiel compañera en los trabajos y fatigas que he padecido en los caminos que he hecho, así en España como en América, con mando de las comisiones que se me han conferido por el Gobierno, y a no tener herederos forzosos, pues aunque tengo una hermana legítima llamada Dña. Micaela Balmis le tengo dado y suministrado mucho más de lo que pudiera corresponder»²⁷. Este cambio de voluntad podría atribuirse a algún conflicto en la relación con su hermana que habría conducido a un distanciamiento familiar. Balmis, con 60 años de edad y una salud precaria, que ha pasado por el trance de verse desposeído de sus bienes aunque le fueran restituidos, se aferra quizás a la persona que le ha acompañado en los delicados momentos sufridos estos años.

Sigue sorprendiendo que vuelva a refrendarse como soltero –llevaba por entonces 40 años casado–, y que incluso añada una nota aclaratoria ratificándolo: «y también declaro no haber sido nunca casado sino celibato, en cuyo estado me he mantenido y mantengo hasta la presente, lo que declaro para que conste»²⁷.

Los últimos años

En mayo de 1814, temeroso de afrontar nuevas comisiones, solicita que se le conceda nombramiento de gobernador del Real Sitio de San Fernando sin sueldo²⁶. En la carta firmada de su puño y letra, destaca la exposición de su hoja de servicios al Rey. Su solicitud no será concedida, pero obtendrá otros reconocimientos. Ese mismo año se le concede la plaza de vocal de la Real Junta Superior Gubernativa de Cirugía, y en junio de 1815 será nombrado «cirujano de cámara con sueldo de 800 ducados anuales pagados por la tesorería mayor»²⁶.

Ante esta nueva situación personal vuelve a visitar al mismo notario el 27 de febrero de 1816, regularizando y ordenando sus voluntades. La estructura del testamento es similar al anterior. Expone en primer lugar todos sus cargos y honores: «yo, D. Francisco Xavier de Balmis, ministro honorario del Real y Supremo Consejo de Hacienda, médico y cirujano de cámara de Su Majestad, director de la Real Expedición de la Vacuna en los reinos de Indias y vocal de la Junta Superior de Cirugía en esta corte»²⁸.

Incluye una nueva manda «para el socorro de las viudas de los prisioneros hechos en la última guerra contra la Francia»²⁸, nombrando como albaceas a D. Francisco Foronda, oficial de la Tesorería General de Su Majestad, a D. Miguel de Corres, maestrante de Ronda, amigo íntimo presente en el testamento de 1813, y a D. Francisco Pérez, cirujano de cámara de Su Majestad.

Por primera vez, Balmis se declara casado con Dña. Josefa Mataix, pero ignora atribuirle cualquier legado y nombra como única y universal heredera de sus bienes a su hermana Micaela.

Transcurridos 2 años, volverá a realizar otro testamento, que no será el definitivo y tiene fecha de 12 de junio de 1818²⁹. Declara Balmis que su situación civil actual es de viudo, lo que ubica cronológicamente la defunción de su esposa entre febrero de 1816 y el presente documento.

Este protocolo testamentario, junto con el que redactará meses más tarde, está más personalizado. Describe por primera vez su voluntad y forma de ser enterrado, algo que había delegado en sus albaceas: «Lo primero mando y encomiendo mi alma a Dios Nuestro Señor (...) mando ser amortajado con el hábito de capuchino de V.P. San Francisco, y sepultado en nicho del cementerio de la parroquia de donde aconteciera mi fallecimiento, que la forma de entierro sea con la menor pompa posible, mando celebrar la misa novenario en la misma parroquia, por todo lo cual se pagarán los derechos acostumbrados»²⁹. Durante el último tercio del siglo XVIII se prohibieron los enterramientos en las iglesias, y se solía adoptar de manera simbólica la pobreza como forma de existencia ideal. Las personas adineradas, en el momento de la muerte, se hacían enterrar con modestos hábitos, generalmente de la orden a que pertenecía el difunto, o bien se usaba el hábito del Carmen para las mujeres y el de San Francisco para los hombres, expresando el deseo de asemejarse en apariencia a los pobres simbolizados por Cristo³⁰. El deseo de purificación se plasmaba en la voluntad para que se realizara un número de misas rezadas, el mejor y más efectivo de los sufragios, la mejor de las monedas para la salvación del alma, y que también representa el estado social del difunto. «Mando que se digan por mi alma cuatrocientas misas rezadas, su limosna de cada una seis reales de vellón, de los cuales, sacada la cuenta correspondiente a la parroquia, las demás se digan y repartan en los conventos de Capuchinos y Carmen Calzado de esta corte, pues así es mi voluntad»²⁹.

Balmis nombra como albaceas y testamentarios a D. Miguel de Garagorri, presbítero capellán en casa

del Excmo. Sr. Marqués de Bélgida, a D. Julián Nieto Posadillo, y a su sobrina Dña. Gertrudis Pastor y Balmis, «vecinos y residentes en esta corte». Aparece por primera vez su sobrina, que en los tres anteriores no es citada, indicando que se desplazó desde Alicante para cuidar a Balmis entre los años 1816-1818.

La mención de D. Miguel de Garagorri es interesante por cuanto aparece nombrado en la relación de personas a las que los bonapartistas mandan confiscar sus bienes, a fecha de 13 de octubre 1809³¹, junto con Balmis.

Mantiene como única y universal heredera a su hermana Dña. Micaela y manda que se conceda «a mi sobrina Dña. Gertrudis Pastor y Balmis, hija de mi hermana Dña. Micaela Balmis, se le den y entreguen por una vez veinte mil reales de vellón en metálico (...) Igualmente mando que a María Manuela, criada y esclava que fue, casada con Luis Viguri, y se hallan en mi casa y compañía, en atención a lo bien que me ha servido, quiero que se dé y entregue todo el menaje de mi casa»²⁹.

Su último testamento, fechado a 9 de noviembre de 1818, es redactado 4 meses después, modificando sólo algunos apartados. Reduce las misas rezadas de cuatrocientas a doscientas, con una limosna de seis reales cada una.

Mantiene como testamentarios a D. Miguel de Garagorri y a su sobrina Gertrudis Pastor y Balmis, incorporando a D. Miguel Cavieres, secretario de la Junta Superior de Cirugía, y a D. José Martín, oficial de la misma secretaría. También deja dinero a las que fueron sus fieles criadas, María Manuela y Manuela Ruiz: «Igualmente mando a María Manuela, mi criada y esclava que fue, casada con Luis Viguri, y se hallan en mi compañía y casa, en atención a lo bien que me ha servido, que se la den y entreguen diez mil reales de vellón en metálico por una vez y la pido me encomiende a Dios»³². «En la misma forma mando se la den y entreguen también por una vez a Manuela Ruiz, mi criada que fue, casada con Juan cuyo apellido ignoro, de ejercicio calesero, otros diez mil reales de vellón en metálico»³².

Tres meses más tarde, el 12 de febrero de 1819, a los 65 años de edad, fallece en su casa de Madrid de la calle Valverde número 12, sin tener consciencia, ya que «recibió la extremaunción *sub conditione*»³³. Sus albaceas se ocuparán de dar cristiana sepultura a su cuerpo, deseo plasmado en su partida de defunción: «manda su cuerpo sea enterrado en nicho»³³, dando fe de ello Manuel Briones, el párroco de la iglesia de San Martín, de donde era feligrés. Balmis fue enterrado en

el Cementerio General del Norte de Madrid, también conocido como cementerio de la Puerta de Fuencarral, el primero construido fuera de las iglesias en Madrid.

El inventario de bienes

Terminados los oficios fúnebres, el 22 de febrero de 1819, se reunieron los albaceas junto al mismo notario para realizar el inventario de bienes y proceder a su reparto. Estructurado en tres apartados, el primero alude a los bienes no tangibles, como vales reales, intereses de vales reales y recibos pendientes de cobro o escrituras de créditos otorgados a favor de Balmis. En segundo lugar, los bienes tangibles, como muebles, ropas, utensilios de cocina, alhajas, oro y plata. Un tercer apartado procedía a la partición para la heredera, la entrega de las mandas y los gastos del funeral.

El estudio de estos documentos, también inéditos, proporciona una información que se adentra en el mundo privado, en la forma de vida. Revelan que Balmis gozaba de comodidades y una posición más que holgada, sus bienes representaban un alto valor económico, característico de una sociedad menos consumista que la actual.

El dinero efectivo del que disponía ratifica su digna situación económica. Balmis «tenía en depósito en la Tesorería del Tribunal Superior de Cirugía un cofrecito, cuya llave de éste existía en poder de Dña. Gertrudis Pastor y Balmis»³⁴, y tras ser abierto se encontraron 80,098 reales de vellón, que sirvieron para pagar los gastos del funeral, mandas y legados.

A finales del siglo XVIII el endeudamiento público derivado de los constantes conflictos bélicos obligó a emitir títulos de deuda pública para aliviar los gastos, conocidos como vales reales, y que se podían utilizar como papel moneda. Eran de tres tipos: vales reales comunes, no consolidados y consolidados; por estos últimos se cobraría un interés anual del 4%.

Balmis también disponía de este medio de transacción económica, vales reales de 1818; recibos de intereses de los años 1800, 1808, 1814, 1815 y 1818; mesadas que aún no habían sido hechas efectivas del año 1808; y dos escrituras de créditos pendientes de cobro realizadas en marzo de 1816, un mes después de su tercer testamento, y por las que Balmis presta la cantidad de 58,840 y 72,000 reales de vellón a «D. Celedonio de Haedo, vecino de Madrid y poseedor de un comercio en la calle Montera»^{35,36}.

El resumen de la partición indica que del dinero en efectivo, 80,098 reales, se abonaron todos los gastos fúnebres, que ascendieron a 11,226 reales, entregando,

como había legado, 20,000 reales de vellón para su sobrina Gertrudis y 10,000 para cada una de sus dos criadas, plasmándose dicho acto el mismo 22 de febrero de 1819. El sobrante, junto al resto de los enseres, se entregó a su hermana Micaela, única heredera universal.

Estos documentos permiten extraer varias conclusiones respecto a la etapa de madurez en la vida de Balmis. La primera rebate la leyenda de un Balmis empobrecido viviendo días sombríos. La segunda indica cómo se sustancia su ascenso social, tanto en términos económicos como en honores y títulos. La tercera muestra sus buenas relaciones sociales, tanto en Madrid como en México, con un espectro de conocidos pertenecientes al mundo del comercio, el clero o la profesión médica. La cuarta muestra un Balmis que ha sabido manejar su patrimonio y hacerlo crecer.

Por lo que se refiere a la vida personal, se observa una total desvinculación de su Alicante natal, una confusa relación con la que fuera su mujer, y una única conexión familiar con su hermana Micaela. En sus últimos años Balmis agradece y recompensa a quienes han estado más cerca de él.

Lo más significativo de estos manuscritos es constatar cómo actúan a modo de traza que hila acontecimientos personales críticos o significativos con el momento historicopolítico en que vive Balmis. Reflejan la incertidumbre ante la Expedición de la Vacuna, la desolación por la invasión napoleónica, el alivio por la restauración de la monarquía borbónica y la intuición del declive final administrando con serenidad su despedida. Este análisis acredita a los documentos notariales como una fuente sugestiva para la investigación de las oligarquías urbanas del Antiguo Régimen, desvelando en este caso avatares desconocidos de un funcionario de la Corona.

Agradecimientos

Este trabajo se enmarca dentro del proyecto «Estudios sobre historia de la vacunología», que cuenta con financiación de la Dirección General de Investigación y Salud Pública, *Conselleria de Sanitat, Valencia* (España).

Bibliografía

1. Tuells J. Francisco Xavier Balmis (1753-1819), a pioneer of international vaccination. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:802.
2. Tuells J, Ramírez Martín SM. Balmis et Variola. Valencia: Generalitat Valenciana; 2003.

3. Moreno Caballero E. Sesión apologética dedicada al Dr. D. Francisco Xavier de Balmis y Berenguer. Discurso leído en la inaugural del Instituto Médico Valenciano. Valencia: Imp. de Ferrer de Orga; 1885.
4. Díaz de Yraola G. La vuelta al mundo de la Expedición de la Vacuna. Prólogo de Gregorio Marañón. Sevilla: Escuela de Estudios Hispano-americanos de Sevilla; 1948.
5. Fernández del Castillo F. Los viajes de don Francisco Xavier de Balmis. Notas para la historia de la expedición vacunal de España a América y Filipinas (1803-1806). México: Galas de México; 1960.
6. Moore JC. The history and practice of vaccination. London: Imp. J. Calow; 1817.
7. Baron J. The life of Edward Jenner. London: Henry Colburn; 1827.
8. Moreau JL. Tratado histórico y práctico de la vacuna. Trad. de Francisco Xavier Balmis. Madrid: Imp. Real; 1803.
9. Noticias particulares de Madrid. Aviso importe al público. Diario de Madrid. Sábado 4 de junio de 1803.
10. Archivo General de Indias. Indiferente general. Legajo 1558-A. fs. 370-3.
11. Archivo General de Indias. Indiferente general. Legajo 1558-A. fs. 381-91.
12. La Gaceta de Madrid, 5 de agosto de 1803.
13. Castillo y Domper J. Real Expedición Filantrópica para propagar la vacuna en América y Asia (1803) y progresos de la vacunación en nuestra península en los primeros años que siguieron al descubrimiento de Jenner. Madrid: Imp. Ricardo F. de Rojas; 1912.
14. Tuells J, Duro Torrijos JL. La lista de Balmis, agosto de 1803. *Vacunas*. 2011;12:111-7.
15. Archivo General de Indias. Indiferente general. Legajo 1558-A. fs. 64-70.
16. Ramírez Martín SM. La mayor hazaña médica de la Colonia. La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna en la Real Audiencia de Quito. Quito: Abya-Yala; 1999.
17. La Gaceta de Madrid, 27 de diciembre de 1803.
18. Álvarez JM. Instituciones de Derecho Real de Castilla y de Indias. Tomo II. Guatemala: Imp. de L. Luna; 1854.
19. Del Castillo A. Murillo Novísimo ó sea Práctica de Testamentos. México: Imp. del Portal del Águila de Oro; 1869.
20. Archivo Histórico de Protocolo Madrid. Protocolo n.º 22320. Fs. 336-338v. Poder para testar de D. Francisco Xabier de Balmis, 5 de septiembre de 1803.
21. Novísima recopilación de las leyes de España. Tomo III, que contiene los libros octavo, noveno, décimo y undécimo. Madrid: Imp. de D.M. Rivadeneyra; 1850.
22. Archivo General de Indias. Sección Contratación. Legajo 5512. N.1. R.40.
23. Archivo General de la Nación de México. Institutos coloniales. Expediente 036. Caja 3520.
24. Archivo General de la Nación de México. Institutos coloniales. Expediente 87.
25. Andújar Castillo F. La situación salarial de los militares en el siglo XVIII. En: Balaguer E, Giménez E, eds. Ejército, ciencia y sociedad en la España del Antiguo Régimen. Alicante: Instituto Juan Gil-Albert; 1995.
26. Archivo General de Palacio-Madrid. Personal. Caja 16515. Exp. 2.
27. Archivo Histórico Protocolo de Madrid. Protocolo n.º 22323. fs 399-401v. Testamento de D. Francisco Xavier de Balmis, 14 de diciembre de 1813.
28. Archivo Histórico Protocolo de Madrid. Protocolo n.º 22325. fs. 32-34. Testamento de D. Francisco Xavier de Balmis, 27 de febrero de 1816.
29. Archivo Histórico Protocolo de Madrid. Protocolo n.º 22326. fs. 105-107v. Testamento de D. Francisco Xavier Balmis, 12 de junio de 1818.
30. Vidal Galache F, Vidal Galache B. Testamentos de civiles y militares fallecidos en instituciones de caridad en los siglos XVIII y XIX. *Espacio, Tiempo y Forma, S.V. H.ª Contemporánea*. 1991;IV:203-14.
31. Canga Arguelles J. Observaciones sobre la historia de la guerra de España. Madrid: Imp. de D. Miguel de Burgos; 1833.
32. Archivo Histórico Protocolo de Madrid. Protocolo n.º 22326. fs. 212-215v. Testamento de D. Francisco Xavier Balmis, 9 de noviembre de 1818.
33. Archivo Histórico Diocesano de Madrid. Defunciones. Parroquias: San Martín.
34. Archivo Histórico Protocolo de Madrid. Protocolo n.º 22326. fs. 250-257v. Inventario de los bienes del difunto D. Francisco Xavier de Balmis, 22 de febrero de 1819.
35. Archivo Histórico Protocolo de Madrid. Protocolo n.º 22325. fs. 39-40. Escritura de obligación de 72.000 reales de D. Celedonio de Aedo del comercio de esta corte a favor de D. Francisco Xavier de Balmis vecino de ella.
36. Archivo Histórico Protocolo de Madrid. Protocolo n.º 22325. fs. 37-38. Escritura de obligación de 58.840 reales de D. Celedonio de Aedo del comercio de esta corte a favor de D. Francisco Xavier de Balmis vecino de ella.

Síndrome de Yunis-Varon

Jorge Román Corona Rivera^{1*}

¹Servicio de Genética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara «Dr. Juan I. Menchaca» y Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Instituto de Genética Humana «Dr. Enrique Corona Rivera», Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal.

Carta al editor:

Leí con interés el artículo publicado por Elizondo-Dueñez, et al.¹ titulado: «Síndrome de Yunis-Varon», donde los autores presentan a un paciente masculino de 17 años con estatura baja, ojos prominentes, hipertelorismo, dedos deformados, problemas de pronunciación, hombros encogidos, prominencia del hueso frontal, orejas displásicas, hundimiento del puente nasal, de los márgenes infraorbitarios, ausencia de piezas dentarias, paladar ojival y micrognatia. Radiológicamente, demostraron múltiples dientes sin brotar, ausencia de piezas dentarias permanentes e hipoplasia clavicular. Sin embargo, de manera respetuosa, considero que los datos clinicoradiográficos anteriormente asentados por Elizondo-Dueñez, et al.¹ no son suficientes para sustentar el diagnóstico de síndrome Yunis-Varon (SYV), sobre todo por la descripción que hacen de las extremidades de su paciente. El SYV es una displasia cleidocraneal plus (OMIM #216340), siendo el componente plus la ausencia de pulgares y primeros orjeos, afalangia distal, anomalías ectodérmicas y un reservado pronóstico de vida. El SYV fue descrito originalmente en Colombia y se conocen 25 pacientes publicados a nivel mundial². En una revisión reciente³, encontramos que el SYV tiene un componente esquelético sistémico obligado, ya que el 100% de los casos estudiados radiográficamente presentan ausencia o hipoplasia de falanges distales, tanto en manos como en pies, y en el 95% de ellos, hipoplasia severa o ausencia de los pulgares y/o primeros orjeos y, además, la afectación esquelética incluye

la disostosis craneal y de clavículas, displasia de pelvis, junto a las anomalías acrales previamente mencionadas. El SYV también afecta frecuentemente al corazón y al sistema nervioso central, y se conocen solo pocos sobrevivientes a la infancia temprana, algunos de ellos con retraso psicomotor. Ya que el paciente publicado por Elizondo-Dueñez, et al.¹ no presenta el componente plus característico del SYV, considero que el caso presentado corresponde más apropiadamente a una presentación típica de una displasia o disostosis cleidocraneal, entidad cuya etiología es autosómica dominante y cuyo pronóstico para la vida y la función son generalmente favorables, sobre todo si lo comparamos con el SYV, cuya herencia es autosómica recesiva y que tiene un muy diferente pronóstico y asesoramiento genético. Al día de hoy no se ha identificado el gen responsable del SYV, aunque seguramente será encontrado en un futuro próximo mediante técnicas actuales como el análisis de secuenciación exómica. Por el contrario, el gen RUNX2 ha sido recientemente identificado como responsable de la displasia cleidocraneal (OMIM #119600).

Bibliografía

1. Elizondo-Dueñez R, Rivera-Silva G, Marcos-Abdala H, López-Altamirano M, Martínez-Menchaca HR. Síndrome de Yunis-Varon. Gac Méd Méx. 2012;148:81-2.
2. Yunis E, Varon H. Cleidocranial dysostosis, severe micrognathism, bilateral absence of thumbs and first metatarsal bone, and distal aphalangia: a new genetic syndrome. Am J Dis Child. 1980;134:649-53.
3. Corona-Rivera JR, Romo-Huerta CO, López-Marure E, Ramos FJ, Estrada-Padilla SA, Zepeda-Romero LC. New ocular findings in two sisters with Yunis-Varon syndrome and literature review. Eur J Med Genet. 2011;54:76-81.

Correspondencia:

*Jorge Román Corona Rivera
Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC)
Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Universidad de Guadalajara
Sierra Mojada, 950, Edificio P, Nivel 2
Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jal.
E-mail: rocorona@cucs.udg.mx

Fecha de recepción de la carta: 14-06-2012

Fecha de aceptación de la respuesta: 22-06-2012

Respuesta del autor:

Los autores del artículo «Síndrome de Yunis-Varon», publicado recientemente en la Gaceta Médica de México (2012;148[1]:81-2), agradecen a Corona Rivera sus interesantes comentarios en relación con el caso descrito. Sin embargo, es importante precisar varias inconsistencias en sus comentarios. En primer término, nunca hacemos mención en nuestro artículo sobre «la descripción de las extremidades del paciente», ya que el informe estuvo preparado para la sección de Imágenes en Medicina, con énfasis en las anomalías craneofaciales. En su carta, hace alusión a que este síndrome es una displasia cleidocraneal con un componente plus, mencionando varios, entre los cuales están las anomalías ectodérmicas, para precisar las alteraciones de las piezas dentarias informadas en nuestra comunicación, y que corresponden a este tipo de anomalías¹. Por otra parte, el primer informe de esta condición apareció en 1980, cuando Yunis y Varon describieron a cinco niños con vínculos de consanguinidad que presentaban displasia cleidocraneal asociada con micrognatia, displasia pélvica y labios finos y retraídos, entre otras anomalías². Llama la atención el que haya mencionado «que se conocen 25 pacien-

tes publicados a nivel mundial», y cite una referencia de hace 32 años. A este respecto, omitió inexplicablemente mencionar su revisión reciente, ya que esta es de su autoría³. Es también importante aclarar que la hipoplasia de las clavículas ha sido descrita como componente de ese síndrome⁴.

Reconocemos que por la rareza de este síndrome se puede generar controversia; sin embargo, los autores tomamos la decisión de publicarlo cuando conocimos el resultado negativo para el gen RUNX2, hallazgo que permitió descartar el diagnóstico de displasia cleidocraneal.

Bibliografía

1. Lesot H, Brook AH. Epithelial histogenesis during tooth development. Arch Oral Biol. 2009;54(Suppl):25-3.
2. Yunis E, Varon H. Cleidocranial dysostosis severe micrognathism bilateral absence of thumbs and first metatarsal bone and distal aphyalangia: a new genetic syndrome. Am J Dis Child. 1980;134:649-53.
3. Corona-Rivera JR, Romo-Huerta CO, López-Marure E, Ramos FJ, Estrada-Padilla SA, Zepeda-Romero LC. New ocular findings in two sisters with Yunis-Varon syndrome and literature review. Eur J Med Genet. 2011;54:76-81.
4. Kukarn ML, Vani HN, Nagendra K, et al. Yunis-Varon syndrome. Ind J Ped. 2003;73:353-5.

Héctor R. Martínez Menchaca
Universidad de Monterrey (UEM)
Monterrey, NL