

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 149 - N.º 2

Marzo - Abril 2013

ISSN: 0016-3813

[www.anmm.org.mx](http://www.anmm.org.mx)

# GACETA

En este número:

---

**Comportamiento de la mortalidad por enfermedad renal crónica hipertensiva en la República Mexicana entre 1998-2009. Un problema creciente**

---

**Afrontando la residencia médica: depresión y *burnout***

---

**Asociación entre adiposidad, inflamación y factores de riesgo cardiovascular en un grupo de escolares mexicanos**

---

**Dolor oncológico óseo: de la farmacología preclínica a los ensayos clínicos**

---



**PERMANYER MÉXICO**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



# Gaceta Médica de México

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

Volumen 149 - N.º 2

Marzo - Abril 2013

ISSN: 0016-3813

[www.anmm.org.mx](http://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 Medica Foundation, Holanda; Artemisa, Cenids-SSA, México; Periódica, CICH-UNAM, México; Bibliomexsalud, CICH-IMSS-UNAM, México; Journal Citation Reports (JCR), EUA

## EDITOR / EDITOR IN CHIEF

Alberto Lifshitz

### COEDITORS / ASSOCIATE EDITORS

José Halabe  
Manuel Ramiro H.

### 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  
Pablo A. Kuri Morales

Juan Pedro Laclette  
Alejandro Mohar Betancourt  
José Narro Robles

Manuel H. Ruiz de Chávez  
Julio Sotelo

## COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

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

## EDITORES DE SECCIÓN / SECTION EDITORS

### Salud y Derecho

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

### 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 2013-2014 / BOARD OF DIRECTORS 2013-2014

### PRESIDENTE / PRESIDENT

Enrique Ruelas Barajas

### VICEPRESIDENTE / VICE-PRESIDENT

Enrique Graue Wiechers

### SECRETARIO GENERAL / GENERAL SECRETARY

Javier Mancilla Ramírez

### TESORERO / TREASURER

Germán Fajardo Dolci

### SECRETARIO ADJUNTO / ASSISTANT SECRETARY

Elsa Sartí

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. Alberto Lifshitz, 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.

© 2013 GACETA MÉDICA DE MÉXICO  
© 2013 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. Alberto Lifshitz, 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.

© 2013 GACETA MÉDICA DE MÉXICO  
© 2013 current edition P. Permanyer

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



**PERMANYER MÉXICO**  
www.permanyer.com

© 2013 P. Permanyer



www.permanyer.com

Temístocles, 315  
Col. Polanco  
Del. Miguel Hidalgo  
11560 México, D.F.  
Tel.: (044) 55 2728 5183

Edición impresa en México  
mexico@permanyer.com

Mallorca, 310  
08037 Barcelona, Cataluña  
España  
Tel.: +34 93 207 59 20  
Fax: +34 93 457 66 42



ISSN: 0016-3813

Ref.: 1146AX132



Impreso en papel totalmente libre de cloro



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

#### 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 lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.



# Gaceta Médica de México

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

Volumen 149 - N.º 2

Marzo - Abril 2013

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

## Contenido

### Editorial

- Gaceta Médica de México en los 150 años de la Academia Nacional de Medicina** 133  
*Alberto Lifshitz, José Halabe y Manuel Ramiro H.*

### Artículos Originales

- Las relaciones interpersonales: percepción de la comunicación, trato y experiencias adversas en los usuarios de las unidades médicas pertenecientes a la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE)** 134  
*América Guadalupe Arroyo-Valerio, David Cortés-Poza, Rebeca Aguirre Hernández, Ruth Fuentes García, Omar Fernando Ramírez de la Roche y Alicia Hamui Sutton*
- Valor pronóstico de los registros intracraneales en la lobectomía temporal anterior con hipocampectomía** 143  
*Ana Luisa Velasco Monroy, Gustavo Aguado Carrillo, Lizbeth Sandoval Olivares y Daruny Vázquez Barrón*
- Comportamiento de la mortalidad por enfermedad renal crónica hipertensiva en la República Mexicana entre 1998-2009. Un problema creciente** 152  
*Jorge Martín Rodríguez Hernández, Rolando González Nájera y Cidronio Albavera Hernández*
- Factores asociados al estado nutricional de yodo en preescolares del estado de Hidalgo, México** 161  
*Guadalupe López Rodríguez, Marcos Galván, Isabela Silva Maldonado y Michel Chávez Dossetti*
- HumGen en Español: descripción comparativa del marco normativo de genética humana en América Latina** 168  
*Pablo Francisco Oliva Sánchez, Jerónimo García-López-De Llano, Jonathan Zaga-Galante, Fernando Millet-Hassey, Jaime Rosenthal-Peretzman y Garbiñe Saruwatari*
- Algunas observaciones acerca de la atención médica de alta especialidad en México** 175  
*Juan García Moreno, Laura Leticia Tirado-Gómez, Mario Enrique Rojas-Russell, Ricardo Antonio Escamilla Santiago, Reyna Lizzete Pacheco-Domínguez y Malaquías López-Cervantes*
- Afrontando la residencia médica: depresión y burnout** 183  
*Leora Velásquez-Pérez, Ricardo Colin-Piana y Margarita González-González*
- Asociación entre adiposidad, inflamación y factores de riesgo cardiovascular en un grupo de escolares mexicanos** 196  
*Margie Balas-Nakash, Otilia Perichart-Perera, Alejandra Benítez-Arciniega, Maricruz Tolentino-Dolores, Jennifer Mier-Cabrera y Felipe Vadillo-Ortega*

### Artículos de Revisión

- Dolor oncológico óseo: de la farmacología preclínica a los ensayos clínicos** 204  
*Rosa Mariana Montiel-Ruiz, Rosa Issel Acosta-González y Juan Miguel Jiménez Andrade*
- Cambiando el paradigma en las cardiopatías congénitas: de la anatomía a la etiología molecular** 212  
*Irma Eloísa Monroy-Muñoz, Nonanzit Pérez-Hernández, Gilberto Vargas-Alarcón, Guillermo Ortiz-San Juan, Alfonso Buendía-Hernández, Juan Calderón-Colmenero, Samuel Ramírez-Marroquín, Jorge Luis Cervantes-Salazar, Pedro Curi-Curi, Nancy Martínez-Rodríguez y José Manuel Rodríguez Pérez*
- Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas** 220  
*Julián Ramírez-Bello, Gilberto Vargas-Alarcón, Carlos Tovilla-Zárate y José Manuel Fragoso*

### Caso Clínico

- Hipofisitis autoinmune. Serie de casos y revisión de la literatura** 229  
*Guadalupe Pérez, Paloma Almeda-Valdés, Daniel Cuevas-Ramos, Sonia Citlali Juárez-Comboni, Jesús Higuera-Calleja y Francisco Javier Gómez-Pérez*

### Artículo Especial

- Mensaje del presidente de la Academia Nacional de Medicina de México en la ceremonia de apertura del 150 año académico – 6 de febrero de 2013** 237  
*Enrique Ruelas Barajas*

### Historia y Filosofía de la Medicina

- El Infierno de Peredo: un médico y traductor mexicano del siglo XIX** 241  
*Guillermo Delgado García y Bruno Estaño Vidal*



# Gaceta Médica de México

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

Volume 149 - No. 2

March - April 2013

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

## Content

### Editorial

- Gaceta Médica de México at the 150 years of the National Academy of Medicine of Mexico** 133  
*Alberto Lifshitz, José Halabe and Manuel Ramiro H.*

### Original Articles

- Interpersonal relationships: perception of the communication, treatment and adverse experiences encountered by users of medical units that belong to the Coordinating Commission of the National Institutes of Health and High Specialty Hospitals (CCINSHAE)** 134  
*América Guadalupe Arroyo-Valerio, David Cortés-Poza, Rebeca Aguirre Hernández, Ruth Fuentes García, Omar Fernando Ramírez de la Roche and Alicia Hamui Sutton*
- Intracranial electrode recording prognostic value in anterior temporal lobectomy and hippocampectomy** 143  
*Ana Luisa Velasco Monroy, Gustavo Aguado Carrillo, Lizbeth Sandoval Olivares and Daruny Vázquez Barrón*
- Behavior of hypertensive renal diseases in Mexico between 1998-2009. A growing problem** 152  
*Jorge Martín Rodríguez Hernández, Rolando González Nájera and Cidronio Albavera Hernández*
- Factors associated with nutritional status of iodine in Mexican preschool children** 161  
*Guadalupe López Rodríguez, Marcos Galván, Isabela Silva Maldonado and Michel Chávez Dossetti*
- HumGen in Spanish: A comparative description of Human Genetics Regulatory Framework in Latin America** 168  
*Pablo Francisco Oliva Sánchez, Jerónimo García-López-De Llano, Jonathan Zaga-Galante, Fernando Millet-Hassey, Jaime Rosenthal-Peretzman and Garbiñe Saruwatari*
- Some observations on high specialty medical care in Mexico** 175  
*Juan García Moreno, Laura Leticia Tirado-Gómez, Mario Enrique Rojas-Russell, Ricardo Antonio Escamilla Santiago, Reyna Lizzete Pacheco-Domínguez and Malaquías López-Cervantes*
- Coping with Medical Residency: Depression Burnout** 183  
*Leora Velásquez-Pérez, Ricardo Colín-Piña and Margarita González-González*
- Association between adiposity, inflammation and cardiovascular risk factors in school-aged Mexican children** 196  
*Margie Balas-Nakash, Otilia Perichart-Perera, Alejandra Benítez-Arciniega, Maricruz Tolentino-Dolores, Jennifer Mier-Cabrera and Felipe Vadillo-Ortega*

### Review Articles

- Bonecancer pain: from preclinical pharmacology to clinical trials** 204  
*Rosa Mariana Montiel-Ruiz, Rosa Issel Acosta-González and Juan Miguel Jiménez Andrade*
- Changing the paradigm of congenital heart disease: from the anatomy to the molecular etiology** 212  
*Irma Eloísa Monroy-Muñoz, Nonanzit Pérez-Hernández, Gilberto Vargas-Alarcón, Guillermo Ortiz-San Juan, Alfonso Buendía-Hernández, Juan Calderón-Colmenero, Samuel Ramírez-Marroquín, Jorge Luis Cervantes-Salazar, Pedro Curi-Curi, Nancy Martínez-Rodríguez and José Manuel Rodríguez Pérez*
- Single nucleotide polymorphisms (SNPs): functional implications of regulatory-SNP (rSNP) and structural RNA (srSNPs) in complex diseases** 220  
*Julián Ramírez-Bello, Gilberto Vargas-Alarcón, Carlos Tovilla-Zárate and José Manuel Fragoso*

### Clinical Case

- Hypophysitis autoimmune. Case series and literature review** 229  
*Guadalupe Pérez, Paloma Almeda-Valdés, Daniel Cuevas-Ramos, Sonia Citlali Juárez-Comboni, Jesús Higuera-Calleja and Francisco Javier Gómez-Pérez*

### Special Article

- National Academy of Medicine of Mexico President's message at the opening ceremony in the 150 academic years – February 6th 2013** 237  
*Enrique Ruelas Barajas*

### History and Philosophy of Medicine

- Peredo's Inferno: A Mexican physician-translator in the XIX century** 241  
*Guillermo Delgado García and Bruno Estañol Vidal*

## Gaceta Médica de México en los 150 años de la Academia Nacional de Medicina

Alberto Lifshitz<sup>1\*</sup>, José Halabe<sup>2</sup> y Manuel Ramiro H.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Editor; <sup>2</sup>Editor asociado

En el sesquicentenario de la Academia Nacional de Medicina, *Gaceta Médica de México* ha sido una compañía constante. Sin dejar de representar a la actividad académica de los médicos de México, ha ido adaptando su formato y sus contenidos a la época en que se edita. Hoy tiene que significar esta inusitada y complicada etapa en la que la medicina se arraiga en su identidad tradicional, pero con la atracción del abrumador desarrollo científico y tecnológico, que supone un riesgo de dejar de lado al ser humano enfermo para enfocarse en sus órganos, tejidos, efluvios, miasmas, células, moléculas, imágenes, genes, *snips*. La nuestra es, ciertamente, una era dominada por la tecnología y la ciencia, pero también una en la que se vuelve la cara de nuevo a las humanidades médicas. La Academia Nacional de Medicina ha sido, siempre, una expresión de la ciencia médica y de las humanidades en un saludable equilibrio. Esta combinación debiera preservarse para no volar dejando en el suelo al paciente y sus sufrimientos.

Las aspiraciones de una publicación periódica se pueden orientar en varios sentidos: convertirse en un sitio predilecto para publicar los resultados de estudios originales, alcanzar un sustancioso factor de impacto, mantener una periodicidad estricta, tener un alto índice de rechazo, publicarse en inglés, tener un sustancial número de consultas electrónicas, lograr una cantidad de citas, una amplia distribución, y otros.

Pero tal vez lo más importante: que sea leída, comprendida y que su lectura tenga impactos sobre la salud de la población. Sin renunciar a todas las otras funciones, la orientación principal habría de ser la de satisfacer a los lectores y, a través de ellos, incidir en los pacientes y la comunidad.

Pero ¿cómo saber lo que necesitan los lectores? Una manera muy imperfecta es la de que el editor se ubique en el lugar del lector; otra, que atienda las sugerencias que estos hacen a través de cartas; que se realicen encuestas; que se obedezcan políticas sanitarias; que se sigan las modas; que se alineen con las tendencias. Todas estas estrategias o son parciales o tienen dificultades metodológicas, particularmente por las características de los lectores mexicanos.

¿Quiénes leen *Gaceta*? La respuesta más natural es decir que los miembros de la Academia, pues a ellos va dirigida. Por supuesto que los autores la leen en un ejercicio de narcisismo académico. Acaso la leen también los pares, pero estos buscan información en revistas de mayor impacto. La leen los estudiantes para hacer la tarea, siempre y cuando les resuelva las necesidades de esta.

El propósito en esta nueva época es doble: consolidar *Gaceta* como órgano científico, digno representante de la Academia Nacional de Medicina, y lograr que se lea más, que exista una comunicación auténtica entre autores y lectores.

### Correspondencia:

\*Alberto Lifshitz

Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Bloque B, Avda. Cuauhtémoc, 330

Col. Doctores, C.P. 06725, México, D.F.

E-mail: alifshitzg@yahoo.com

# Las relaciones interpersonales: percepción de la comunicación, trato y experiencias adversas en los usuarios de las unidades médicas pertenecientes a la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE)

América Guadalupe Arroyo-Valerio<sup>1\*</sup>, David Cortés-Poza<sup>1</sup>, Rebeca Aguirre Hernández<sup>2</sup>, Ruth Fuentes García<sup>3</sup>, Omar Fernando Ramírez de la Roche<sup>2</sup> y Alicia Hamui Sutton<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dirección de Investigación, Hospital General de México; <sup>2</sup>División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM; <sup>3</sup>Facultad de Ciencias, UNAM

## Resumen

**Introducción.** La percepción de los usuarios sobre el trato recibido durante su paso por los servicios de salud se toma cada vez más en cuenta, pues es un área de oportunidad para los prestadores de servicio que buscan mejorar la atención a las personas. **Objetivo.** Describir la percepción que los individuos tienen acerca de sus expectativas y experiencias en su paso por las unidades médicas (UM) pertenecientes a la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE) respecto a la comunicación, el trato, las experiencias adversas personales y organizacionales y su relación con otras variables sociodemográficas, la especialidad médica, la condición de salud y la limitación para realizar las actividades cotidianas. **Métodos.** Se elaboró un cuestionario que incluyó aspectos sociodemográficos y relativos a la UM para conocer la percepción que los usuarios tuvieron sobre la comunicación, el trato, las experiencias adversas personales y las experiencias adversas organizacionales de la UM. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico STATA 11. En todas las pruebas estadísticas se utilizaron factores de expansión para ponderar los datos. **Resultados.** La muestra fue de 2,176 cuestionarios. Los individuos muestreados representaron a 1,457,964 usuarios de la CCINSAHE después de ajustar por los factores de expansión. Las cuatro variables calculadas que midieron la percepción del usuario estuvieron asociadas significativamente con el tipo de UM donde fue atendido (hospital federal de referencia, instituto nacional u hospital regional). También se observó que la percepción estuvo influida por la escolaridad, la limitación al realizar las actividades cotidianas, el ingreso familiar, el uso de medicina alternativa y el área de atención. **Discusión.** Un componente esencial en el funcionamiento del sistema de salud es la comunicación entre el médico y los usuarios. La percepción que los usuarios manifiestan sobre la comunicación, el trato y las experiencias adversas personales e institucionales estuvo determinada por la UM donde fueron atendidos, donde la percepción más desfavorable fue para los hospitales federales de referencia y la mejor para los hospitales regionales; esto abre una ventana de oportunidades para los tomadores de decisiones de explorar qué mejorar y qué reafirmar en cada una de las instituciones con el objetivo de atender a las necesidades de los usuarios.

**PALABRAS CLAVE:** Percepción. Usuarios. Sistema de salud.

## Correspondencia:

\*América Guadalupe Arroyo Valerio  
Jefe de Departamento de Apoyo e Impulso a la Investigación  
Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga»  
Dr. Balmis, 148  
Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06726, México, D.F.  
E-mail: americainv@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 01-08-2012

Fecha de aceptación: 06-04-2013

## Abstract

**Introduction.** *User's perception with regard to the attention they received in healthcare units is increasingly being taken into account by the health service providers in order to improve the quality of their service.* **Aim.** *Describe how the users perceive the health services provided by the CCINSHAE with regard to the communication with the physicians, the attention of the staff and the adverse personal and institutional experiences and to explore their relation with user's demographic characteristics, health condition, physical limitations to carry out daily activities and service area.* **Methods.** *A questionnaire was designed to collect information about the user and his/her opinion with regard to the healthcare units, the communication with the physicians, the attention of the staff and the adverse personal and institutional experiences. The data were analyzed with STATA using sample weights.* **Results.** *A total of 2,176 individuals were interviewed after they had received attention and represent a population of 1,457,964 users, over 6 months, of the CCINSAHE. We then calculated four binary variables that reflect the perception of the users. These four variables were significantly associated with the type of health unit where the user received attention, schooling, limitations to carry out daily activities, facilities provided to the relatives, family income, the use of alternative medicine, and the area of attention.* **Discussion.** *A fundamental aspect of the service provided by the healthcare institutions is the communication between the physicians and the users. We found that the perception of the users with regard to the communication with the physician, the attention of the staff, and the adverse personal and institutional experiences was associated with the type of healthcare unit. The federal reference hospitals produced the most unfavorable perception while the regional hospitals produced the most favorable impression. This study enables the decision-making personnel to determine what needs to be modified in order to improve the service provided by the health units.*

**KEY WORDS:** *Perception. Users. Health system.*

## Introducción

Tradicionalmente, los sistemas de salud están basados en tres objetivos: la salud de la población, una respuesta adecuada a las necesidades de los usuarios durante su paso por este, y el pago justo por el servicio prestado<sup>1-4</sup>.

En el año 2000 la Organización Mundial de la Salud amplió el concepto de necesidades de los usuarios hacia un trato respetuoso como elemento importante para diseñar los servicios de salud con base en las expectativas de las personas<sup>1,2,5</sup>.

Ante esto, la percepción de los usuarios sobre el trato recibido durante su paso por los servicios de salud se toma cada vez más en cuenta, pues es un área de oportunidad para los prestadores de servicio que buscan mejorar la atención a las personas con base en esta percepción<sup>6</sup>.

En este trato, la comunicación adecuada que mantenga el usuario con los médicos y el personal de salud será la base para una adecuada percepción<sup>7</sup>. Las personas aprecian cuando el médico está interesado en lo que dicen, tienen tiempo para hacer preguntas y obtener una clara explicación sobre su enfermedad, tratamiento y opciones de manejo<sup>7</sup>; cada vez más las personas solicitarán una mejor atención así como ser

partícipes de las decisiones en lo que a su salud respecta mientras esperan recibir un trato digno por parte del personal de salud<sup>5,8,9</sup>.

Un usuario tratado con respeto y consideración en un ambiente agradable responderá mejor al consejo de su médico y buscará la atención necesaria cuando lo requiera<sup>2,5-7</sup>.

La percepción de los usuarios ante el trato recibido en el sistema de salud, así como la utilización del mismo, está asociado a variables sociodemográficas como la edad, el sexo, el ingreso familiar, la educación y el estado civil, entre otras; también por la necesidad de atención médica por una condición de salud y las limitaciones para realizar las actividades cotidianas, así como por la organización del sistema y el trato recibido durante su paso por este<sup>6,10</sup>.

El Sistema Mexicano de Salud incluye la Secretaría de Salud, donde se atiende a la población no asegurada<sup>5</sup>, y comprende, entre otras, las UM, que pertenecen a la CCINSHAE, representados de la siguiente manera: a) los institutos nacionales de salud (INS), organismos descentralizados, destinados a ofrecer atención médica de alto nivel, formar recursos humanos y realizar actividades de investigación; b) los hospitales regionales de alta especialidad (HRAE), cuyo objetivo es prestar atención a pacientes y familiares bajo el esquema de atención basada en la mejor evidencia,



además de llevar a cabo actividades de enseñanza e investigación, y c) los hospitales federales de referencia (HFR), unidades de concentración para la República Mexicana, caracterizados por la atención médica especializada, la formación de recursos humanos y la participación en actividades de investigación<sup>11</sup>.

En México existe un interés por evaluar los aspectos de calidad con el fin de mejorar la atención al usuario. Se sabe que la percepción del trato recibido en el servicio de salud depende del proveedor que lo proporciona, como lo evidencian la Encuesta Nacional de Evaluación del Desempeño 2003 y la Encuesta de Satisfacción y Trato Adecuado 2005 de la Dirección General de Evaluación del Desempeño de la Secretaría de Salud, cuyos resultados demuestran que el peor desempeño lo presentan los hospitales de la seguridad social (Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS]; Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado [ISSSTE])<sup>1,3,5</sup>. También se cuenta con el Sistema Nacional de Indicadores en Salud (INDICAS), dependiente de la Dirección General de Calidad y Educación en Salud de la Secretaría de Salud para medir la opinión de los usuarios sobre el cometido, cumplimiento y desempeño de los servicios de salud a través de un cuestionario<sup>12</sup>. Desafortunadamente, hay pocos estudios externos que evalúan el trato que el usuario recibió a su paso por la UM; como ejemplo está el aval ciudadano contemplado para participar en el «análisis de resultados y toma de decisiones en procesos de mejora de los servicios de salud», promovido por la Cruzada Nacional por la Calidad de los Servicios de Salud del Sistema Integral de Calidad en Salud (SICALIDAD)<sup>13</sup>. Por los motivos anteriores, resulta cada vez más importante para los tomadores de decisiones del sector de la salud promover los mecanismos para poder contar con información confiable, oportuna y adecuada sobre la opinión del público acerca de los servicios que se ofrecen.

Este artículo se inscribe en la tradición de los estudios que miden la satisfacción de los usuarios de los servicios de salud en instituciones públicas. No obstante, pretende superar las limitaciones de las evaluaciones de calidad que generalmente se centran en el funcionamiento del sistema de salud en las unidades médicas. Este trabajo forma parte de un proyecto de investigación más amplio denominado «La satisfacción/insatisfacción de los usuarios del sistema de salud con la atención desde sus expectativas y experiencias en México», financiado por el Fondo Sectorial de Salud del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con registro 1-2009-112890. El proyecto se enfoca en las

expectativas y experiencias de los pacientes y sus acompañantes al contacto con las instituciones que brindan atención médica. Los resultados generales se encuentran en el libro *Expectativas y experiencias de los usuarios del sistema de salud: un estudio de satisfacción con la atención médica*, que está en proceso de edición<sup>15</sup>.

El presente estudio fue aprobado por las comisiones de Investigación y Ética del Hospital General de México, donde fue registrado, y en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Ante este panorama, el presente trabajo tiene como objetivo describir la percepción que los individuos tienen en su paso por las UM pertenecientes a la CCINSHAE con respecto a la comunicación, el trato, las experiencias adversas personales y las experiencias adversas con la organización de la UM, así como relacionar las variables sociodemográficas, la especialidad médica, la condición de salud y la limitación para realizar las actividades cotidianas.

## Métodos

Se elaboró un cuestionario que incluyó los aspectos sociodemográficos: edad, sexo, estado civil, escolaridad, aportación al ingreso familiar y dependientes económicos. También se tomó en cuenta el tipo de consulta (primera vez o subsecuente), la condición de salud del usuario (crónica, grave, aguda, terminal u otras), la limitación para realizar las actividades cotidianas y la experiencia con el uso de medicina alternativa.

Dentro de los aspectos relativos a la UM se consideró área de atención (urgencias, consulta externa u hospitalización), la especialidad (cirugía, ginecología, medicina interna, pediatría, psiquiatría, y otra) y la cita para la atención en la UM.

El grupo de encuestadores de la empresa contratada, Mendoza Blanco y Asociados SC (MEBA), aplicó las encuestas a los usuarios de los servicios de salud al final de la atención recibida en noviembre de 2010. La muestra se seleccionó en forma aleatoria, a excepción del INS de Psiquiatría, donde fue por conveniencia (usuarios en condiciones físicas y mentales de responder el cuestionario). Para la determinación de la muestra se consideró a cada hospital o instituto como un estrato, y con base en el número de usuarios atendidos en un lapso de 6 meses se calculó el tamaño de la muestra de las 19 UM; los INS fueron Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Cancerología, Cardiología, Enfermedades Respiratorias, Neurología y Neurocirugía, Pediatría, Perinatología, Psiquiatría, Rehabilitación, y el Hospital Infantil de México Federico

Gómez. Los HFR fueron Hospital General de México, Hospital General Manuel Gea González, Hospital de la Mujer Dr. Jesús Alemán Pérez y Hospital Juárez de México. Los HRAE localizados en el interior de la República fueron Bajío, Tapachula, Tuxtla, Tamaulipas y Yucatán.

Con el fin de conocer la percepción que los usuarios tuvieron sobre la efectividad en la comunicación con el médico se utilizaron las siguientes preguntas basadas en el INDICAS:

- ¿Qué tanto el médico le permitió hablar sobre su estado de salud?
- ¿Qué tanto el médico le explicó sobre su estado de salud?
- ¿Qué tanto el médico le explicó el tratamiento que debe seguir?
- ¿Qué tanto el médico le explicó los cuidados que debe seguir?
- ¿Qué tanto la información que le dio el médico le fue clara?

Las opciones de respuesta para cada una de estas fueron: «muchísimo», «mucho», «poco» y «nada».

Con el objeto de generar una variable dicotómica que indicara si el usuario percibió una buena o mala comunicación con el médico, se codificó del 0-3 cada pregunta, donde 0 fue «muchísimo» y 3 «nada»; posteriormente, se calculó la sumatoria de las cinco preguntas para obtener un puntaje de 0-15. Por último, para convertir la variable en dicotómica se tomó como punto de corte a la mediana, que fue igual a 4. Puntajes iguales o inferiores a 4 fueron codificados como 0, y se interpretaron como que la persona percibió una buena comunicación; puntajes superiores a 4 se codificaron como 1, e indicaron que el usuario percibió una comunicación deficiente. A esta variable se le denominó «comunicación».

Para conocer la percepción del usuario con respecto al trato que recibió por parte del personal que lo atendió durante su visita a la UM se preguntó: «Si tuvo contacto con el personal del hospital que le voy a mencionar, indíqueme cómo lo trataron»: vigilancia, informes, trabajo social, caja, archivo clínico, enfermería, médico, camilleros, laboratorio, rayos X, limpieza. Las opciones de respuestas fueron: «muy bien», «bien», «mal» o «muy mal».

La pregunta se transformó en una variable dicotómica que indicó si el usuario percibió un buen o mal trato por parte del personal con el que tuvo contacto en su visita a la UM. Cada pregunta se codificó del 0-3, donde 0 fue muy buen trato y 3 muy mal trato; posteriormente, se calculó la sumatoria de las 11 opciones para obtener un puntaje de 0-33 (solo se consideró a los usuarios que tuvieron contacto con cinco

o más empleados de las diferentes áreas de la UM). Se tomó la mediana como punto de corte para recodificar esta variable como dicotómica. Cuando la nueva variable tomó el valor 0 (puntuación  $\leq 7$ ), indicó que se percibió un trato adecuado por parte del personal de salud, y cuando la variable tomó el valor 1 (puntuación  $> 7$ ), se percibió un trato deficiente. Esta variable se denominó «trato».

También se preguntó: «Indique si vivió alguna de las siguientes situaciones por parte del personal del hospital» con respecto a: maltrato físico, maltrato emocional y/o psicológico, trato desigual, actitud grosera/descortesía, prepotencia, corrupción, maltrato a familiares y/o acompañantes, falta de respeto a su intimidad. Las opciones de respuesta fueron «sí» o «no».

Se construyó una nueva variable dicotómica, que tomó el valor 1 cuando el usuario contestó afirmativamente a una o más de estas situaciones, y el valor 0 cuando contestó negativamente a todas. Esta variable indicó si el usuario percibió alguna de estas situaciones, y se le denominó «experiencias adversas personales».

Por último, se preguntó al usuario si había experimentado alguna de las siguientes situaciones de organización de la UM: impuntualidad, falta de información, desorganización del personal de salud. Las opciones de respuesta fueron «sí» o «no».

Se construyó una nueva variable dicotómica, que tomó el valor 1 cuando el usuario contestó afirmativamente a una o más de estas situaciones, y el valor 0, cuando contestó negativamente a todas ellas. Esta variable indicó si el usuario percibió desorganización en la UM, y se le denominó «experiencias adversas organizacionales».

### **Metodología estadística**

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico STATA 11, y en todas las pruebas estadísticas se utilizaron factores de expansión para ponderar los datos.

Las cuatro variables dicotómicas descritas anteriormente, comunicación, trato, experiencias adversas personales y experiencias adversas organizacionales, fueron analizadas como variables dependientes en modelos de regresión logística para explorar la influencia de los siguientes factores en dicha percepción: sexo, edad, nivel de escolaridad, estado civil, ingreso familiar de acuerdo con el salario mínimo vigente en 2009, uso de medicina alternativa, UM de atención (HFR, INS, HRAE), área de atención, especialidad, condición de salud (enfermedad crónica, aguda, grave, terminal, otras) y limitación para realizar actividades cotidianas.

## Resultados

La muestra fue de 2,176 cuestionarios; respondieron 822 hombres (37.85%) y 1,350 mujeres (62.15%). La edad de los hombres fue de  $34 \pm 24$  años y de las mujeres  $37.67 \pm 21$  años. Los individuos muestreados representan a 1,457,964 usuarios de la CCINSAHE después de ajustar por los factores de expansión. En las características generales de la población, considerando los factores de expansión, se observó que el 65% fueron mujeres, el 52% de los usuarios fueron de los INS, el 17% completó la primaria y el 27% la secundaria, mientras que el 15% no tenía escolaridad. El 80% fue atendido en la consulta externa de las UM (Tabla 1).

El modelo utilizado para el análisis permitió conocer las diferencias en la percepción de los usuarios en las distintas UM. Las cuatro variables dicotómicas calculadas midieron la percepción del usuario con respecto a: a) comunicación con el médico; b) trato dispensado por el personal de la UM; c) experiencias adversas personales, y d) organizacionales que estuvieron asociadas significativamente con el tipo de UM donde fue atendido.

- En la comunicación se observó que los usuarios profesionistas percibieron una buena comunicación con el médico respecto al grupo sin escolaridad (razón de momios [RM]: 0.48;  $p = 0.003$ ), para el resto de los grupos no se encontraron diferencias significativas, aunque las RM muestran una tendencia decreciente a percibir una comunicación adecuada conforme aumenta el nivel de escolaridad. Las personas que hicieron uso de la medicina alternativa presentaron más riesgo de percibir una comunicación deficiente con respecto a las que no hicieron uso de la misma (RM: 1.38;  $p = 0.018$ ); así mismo, los usuarios de la consulta externa presentaron un mayor riesgo que los hospitalizados (R: 1.42;  $p = 0.031$ ), mientras que quienes asistieron al servicio de urgencias no presentan diferencias significativas con el grupo de hospitalizados. Con respecto a la UM se observó que los asistentes a los HFR tienen casi cuatro veces más riesgo de percibir una comunicación deficiente con respecto a los que asistieron a los HRAE (RM: 3.69;  $p < 0.001$ ), no así los que asistieron a los INS (Tabla 2).
- Respecto al trato, de acuerdo con el modelo ajustado, los usuarios divorciados o separados mostraron dos veces más riesgo de percibir un trato deficiente con respecto a los solteros, en unión libre, casados o viudos (RM: 2.49;  $p = 0.004$ ). A mayor escolaridad, menor fue el riesgo de percibir

Tabla 1. Características generales de la muestra ajustada

Características	Porcentaje	IC al 95%
<b>Unidad médica</b>		
INS	52	51-54
HFR	45	44-46
HRAE	3	2-3
<b>Sexo</b>		
Masculino	35	33-38
Femenino	65	62-67
<b>Estado civil</b>		
Soltero	44	41-47
Casado/Unión libre	47	44-50
Viudo	6	4-7
Divorciado/Separado	4	2-5
<b>Escolaridad</b>		
Sin escolaridad	15	13-16
Primaria incompleta	15	13-18
Primaria completa	17	15-20
Secundaria completa	27	24-29
Preparatoria/Técnica	18	16-21
Profesional	8	6-9
<b>Área de atención</b>		
Consulta externa	80	79-82
Urgencias	14	13-16
Hospitalización	5	5-6
<b>Especialidad</b>		
Cirugía	31	29-34
Medicina interna	28	26-31
Ginecología y obstetricia	11	10-13
Pediatría	11	10-13
Psiquiatría	5	4-5
Otras	14	11-16
<b>Uso de medicina alternativa</b>		
No	68	66-71
Sí	32	29-34
<b>Limitación para realizar actividades cotidianas</b>		
No	58	55-60
Sí	42	40-45
<b>Tipo de padecimiento</b>		
Crónico	57	55-60
Aguda	21	19-23
Grave	5	4-7
Terminal	2	1-2
Otro	15	13-16

Tabla 2. Modelo para la percepción de la comunicación

Comunicación			
	RM	IC al 95%	p
<b>Escolaridad (categoría de referencia: Sin escolaridad)</b>			
Primaria incompleta	1.11	0.73-1.69	0.633
Primaria completa	0.98	0.64-1.49	0.919
Secundaria completa	0.83	0.56-1.22	0.335
Preparatoria/Técnica	0.72	0.48-1.10	0.132
Profesional	0.48	0.29-0.78	0.003
<b>Uso de medicina alternativa (categoría de referencia: No)</b>			
Sí	1.38	1.06-1.79	0.018
<b>Área (categoría de referencia: Hospitalización)</b>			
Consulta externa	1.42	1.03-1.96	0.031
Urgencias	1.26	0.87-1.82	0.214
<b>Unidad médica (categoría de referencia: HRAE)</b>			
INS	1.21	0.92-1.59	0.175
HFR	3.69	2.67-5.11	< 0.001

un trato deficiente. Sin embargo, la percepción de los que cursaron la primaria completa o incompleta no fue significativamente distinta de la de las personas sin escolaridad. Los que estudiaron la secundaria completa mostraron un riesgo (RM: 0.58;  $p = 0.005$ ) menor de percibir un trato deficiente por parte del personal en comparación con las personas sin escolaridad. Análogamente, entre los usuarios con una carrera técnica o preparatoria, el riesgo de percibir un trato deficiente por parte del personal se redujo (RM: 0.39;  $p = 0.000$ ) en comparación con los usuarios sin escolaridad, y en las personas con estudios profesionales dicho riesgo disminuyó (RM: 0.34;  $p = 0.001$ ) en comparación con el grupo sin escolaridad. Con respecto a la UM, se observó que las personas que asistieron a los HFR presentaron casi cinco veces más posibilidades de percibir un trato deficiente respecto a las que asistieron a los HRAE (RM: 4.63;  $p = 0.001$ ), mientras que los que asistieron a los INS presentaron dos veces más riesgo de percibir un trato deficiente con respecto a los que acudieron a los HRAE (RM: 2.26;  $p = 0.006$ ) (Tabla 3).

En el caso del trato, la interacción entre la UM y el área de atención resultó significativa en el modelo.

Tabla 3. Modelo para la percepción del trato

Trato			
	RM	IC al 95%	p
<b>Estado civil (categoría de referencia: Soltero o casado o unión libre o viudo)</b>			
Divorciado/Separado	2.49	1.34-4.60	0.004
<b>Escolaridad (categoría de referencia: Sin escolaridad)</b>			
Primaria incompleta	0.67	0.44-1.02	0.061
Primaria completa	0.67	0.44-1.01	0.059
Secundaria completa	0.58	0.39-0.85	0.005
Preparatoria/Técnica	0.39	0.25-0.59	0.000
Profesional	0.34	0.20-0.56	< 0.001
<b>Unidad médica (categoría de referencia: HRAE)</b>			
INS	2.26	1.26-4.04	0.006
HFR	4.63	2.35-9.16	< 0.001
<b>Área (categoría de referencia: Hospitalización)</b>			
Consulta externa	1.37	0.77-2.47	0.286
Urgencias	1.54	0.65-3.64	0.329
<b>Unidad médica por área</b>			
INS - Consulta externa	0.72	0.36-1.42	0.345
INS - Urgencias	0.48	0.19-1.24	0.130
HFR - Consulta externa	0.42	0.19-0.91	0.029
HFR - Urgencias	0.32	0.11-0.92	0.034

Para valorar el efecto de dicha interacción se estimó la probabilidad de que el trato percibido fuera inadecuado para cada combinación de UM y área de atención para usuarios sin escolaridad y pertenecientes a la categoría de los solteros, casados, viudos o en unión libre (Tabla 4). En el área de hospitalización de los HFR existió 77% de probabilidad de que los usuarios con dichas características percibieran un trato deficiente, mientras que en la misma área, pero de los HRAE, se observó que 42% de los usuarios percibieron un trato deficiente (Tabla 4).

- Con respecto a las experiencias adversas personales y de acuerdo con el modelo ajustado, se encontró que, a mayor ingreso familiar, mayor fue el riesgo de percibir estas. Sin embargo, la percepción de los usuarios con ingresos superiores a seis salarios mínimos no mostró diferencias

**Tabla 4. Probabilidades estimadas para la interacción de unidad médica y área de atención, para el modelo de percepción de trato**

	Probabilidad	IC al 95%
INS - Consulta externa	0.62	0.54-0.70
INS - Hospitalización	0.62	0.53-0.72
INS - Urgencias	0.55	0.47-0.63
HFR - Consulta externa	0.66	0.57-0.75
HFR - Hospitalización	0.77	0.68-0.87
HFR - Urgencias	0.63	0.52-0.74
HRAE - Consulta externa	0.50	0.41-0.60
HRAE - Hospitalización	0.42	0.29-0.56
HRAE - Urgencias	0.53	0.35-0.71

\*Divorciado se fijó en «No» y Escolaridad en «Sin escolaridad»

significativas con respecto a los que percibieron hasta un salario mínimo, en tanto que los usuarios entre cuatro y seis salarios mínimos presentaron dos veces más riesgo de percibir experiencias personales adversas en comparación con los que tuvieron hasta un salario mínimo como ingreso familiar (RM: 2.18;  $p = 0.015$ ) (Tabla 5). En el caso del nivel de escolaridad, las personas con primaria incompleta o completa presentaron un riesgo menor de percibir una experiencia adversa en comparación con aquellos sin escolaridad, mientras que los usuarios con secundaria completa, carrera técnica, preparatoria o profesional no tuvieron una percepción significativamente diferente de la de los usuarios sin escolaridad. Las personas que hicieron uso de medicina alternativa presentaron más riesgo de percibir una experiencia adversa personal (RM: 1.42;  $p = 0.039$ ); así mismo, los usuarios que presentaron limitación para realizar las actividades cotidianas presentaron dos veces más riesgo de percibir una experiencia adversa personal (RM: 2.00;  $p < 0.001$ ). En la UM se observó que las personas que asistieron a los HFR presentaron casi tres veces más posibilidades de percibir una experiencia adversa con respecto a las que asistieron a los HRAE (RM: 2.54;  $p = 0.001$ ), mientras que los usuarios de los INS presentaron dos veces más posibilidades de percibir una experiencia adversa con respecto a las que asistieron a los HRAE (RM: 2.21;  $p = 0.002$ ) (Tabla 5).

**Tabla 5. Modelo para la percepción de experiencias adversas personales en la UM**

Experiencias adversas personales			
	RM	IC al 95%	p
<b>Ingreso (categoría de referencia: &lt; \$ 1,600)</b>			
\$ 1,601 - \$ 3,250	0.93	0.63-1.38	0.721
\$ 3,251 - \$ 4,900	1.03	0.64-1.66	0.893
\$ 4,901 - \$ 6,650	1.29	0.71-2.32	0.399
\$ 6,651 - \$ 9,850	2.18	1.16-4.09	0.015
\$ 9,850 +	2.20	0.95-5.10	0.065
<b>Escolaridad (categoría de referencia: Sin escolaridad)</b>			
Primaria incompleta	0.42	0.22-0.81	0.010
Primaria completa	0.50	0.28-0.90	0.022
Secundaria completa	0.92	0.55-1.51	0.729
Preparatoria/Técnica	1.25	0.74-2.10	0.409
Profesional	0.94	0.48-1.81	0.844
<b>Práctica medicina alternativa (categoría de referencia: No)</b>			
Sí	1.42	1.02-1.97	0.039
<b>Limitación (categoría de referencia: No)</b>			
Sí	2.00	1.45-2.76	< 0.001
<b>Unidad médica (categoría de referencia: HRAE)</b>			
INS	2.21	1.35-3.61	0.002
HFR	2.54	1.49-4.35	0.001

- En el caso de las experiencias adversas institucionales organizacionales, se encontró que, a mayor ingreso familiar, mayor fue el riesgo de percibir estas. La percepción de los usuarios con ingresos de hasta seis salarios mínimos no mostró diferencias significativas con respecto a los que percibieron hasta un salario mínimo. Los usuarios con más de seis salarios mínimos presentaron tres veces más riesgo de percibir experiencias adversas organizacionales en comparación con los que tuvieron hasta un salario mínimo (RM: 3.44;  $p = 0.001$ ). Las personas con limitación para realizar sus actividades cotidianas presentaron dos veces más riesgo de percibir una experiencia adversa (RM: 2.20;  $p < 0.001$ ). Los usuarios de la consulta externa presentaron casi cinco veces más riesgo de percibir experiencias adversas en comparación con los hospitalizados (R: 4.80;

**Tabla 6. Modelo para la percepción de experiencias adversas organizacionales en la UM**

Experiencias adversas organizacionales			
	RM	IC al 95%	p
<b>Ingreso (categoría de referencia: &lt; \$ 1,600)</b>			
\$ 1,601 - \$ 3,250	1.23	0.84-1.82	0.289
\$ 3,251 - \$ 4,900	1.22	0.75-1.97	0.423
\$ 4,901 - \$ 6,650	1.41	0.77-2.57	0.268
\$ 6,651 - \$ 9,850	1.80	0.94-3.42	0.075
\$ 9,850 +	3.44	1.66-7.12	0.001
<b>Limitación en la realización de actividades (categoría de referencia: No)</b>			
Sí	2.20	1.61-3.01	< 0.001
<b>Unidad médica (categoría de referencia: HRAE)</b>			
INS	6.04	1.92-19.04	0.002
HFR	6.92	2.09-22.87	0.002
<b>Área (categoría de referencia: Hospitalización)</b>			
Consulta externa	4.80	1.49-15.48	0.009
Urgencias	2.17	0.52-9.02	0.285

$p = 0.009$ ), mientras que quienes asistieron al servicio de urgencias no tuvieron una percepción significativamente diferente de los hospitalizados. Con respecto a la UM, se observó que las personas que asistieron a los HFR presentaron casi siete veces más posibilidades de percibir una experiencia adversa con respecto a las que asistieron a los HRAE (RM: 6.92;  $p = 0.002$ ), los usuarios atendidos en los INS presentaron seis veces más riesgo de percibir una experiencia adversa organizacional con respecto a las que asistieron a los HRAE (RM: 6.04;  $p = 0.002$ ) (Tabla 6).

## Discusión

En el presente estudio la comunicación con el médico se vio favorecida por el nivel educativo de las personas, mientras que usar medicina alternativa, ser usuario de la consulta externa y provenir de un hospital de referencia estuvo asociado con una percepción deficiente. En el caso de la percepción del trato, influyó positivamente el nivel educativo, mientras que los divorciados o separados y los usuarios de los HFR tuvieron una mayor probabilidad de reportar un trato

deficiente. Para la percepción de experiencias adversas personales y organizacionales influyó tener un ingreso familiar superior a seis salarios mínimos, el uso de medicina alternativa, la limitación para realizar las actividades cotidianas, ser atendidos en la consulta externa y provenir de los INS y HFR.

Un componente esencial del sistema de salud es la comunicación entre médicos y usuarios, ya que cuando las personas entran en contacto con el sistema esperan obtener información sobre el estado de su salud a través de un tiempo razonable con el médico, marcado por el interés en lo que dicen, respecto a sus dudas, proporcionándoles información para poder participar en el control de su salud y así poder recuperarla<sup>7,9,10,14,16</sup>. Esta situación se vio limitada en los usuarios de la consulta externa de las instituciones, puerta de entrada al sistema de salud, y se vio más comprometida si la persona provenía de un HFR donde el número de usuarios atendidos es mucho mayor que el de un HRAE de reciente creación y ubicados en regiones específicas del país<sup>11</sup>.

Llama la atención que esta comunicación puede ser percibida de modo deficiente cuando el usuario ha estado en contacto con algún tipo de medicina alternativa, lo que lleva a formular las siguientes preguntas: ¿por qué se percibe una deficiente comunicación en los servicios de salud cuando el usuario ha recurrido a métodos alternativos de salud?; ¿qué diferencias existen entre el servicio de salud y el proporcionado por métodos alternativos? Se ha propuesto como respuesta que el usuario demanda tener el control de su salud así como aspectos culturales y religiosos de los mismos, o bien, debido a las características de la enfermedad, deciden optar por otras alternativas<sup>10,12,14</sup>.

El trato adecuado es un elemento que contribuye a la buena percepción de las personas en su paso por el sistema de salud<sup>5</sup>. Un usuario satisfecho en la percepción por el trato recibido buscará la atención necesaria cuando lo requiera y cuidará su salud atendiendo a las recomendaciones hechas por su médico<sup>5,10</sup>; en el presente estudio la percepción del trato recibido por el personal de salud (cinco o más empleados) fue adecuado, y se encontró que, a mayor nivel educativo, mejor percepción del trato. Los usuarios cada vez están mejor informados sobre los avances en la medicina y la comunicación en salud es mayor; esto se convierte en un reto para las diferentes áreas y servicios de las UM, ya que deberán estar preparados para las necesidades de estas personas<sup>8</sup>.

La percepción de experiencias adversas, tanto personales como de organización percibida por el usuario,

estuvo determinada por la UM, que prestó el servicio que es más evidente en la consulta externa, la puerta de entrada para la mayoría de las personas al sistema de salud en este estudio. También se observó que estas experiencias adversas están ligadas a la limitación para realizar actividades de la vida cotidiana, la práctica de algún método de medicina alternativa, ingreso familiar de seis o más salarios mínimos. Se observa que estas variables son parte de la percepción y que el sistema de salud debería tomar en cuenta para mejorar la percepción de los usuarios a su paso por el sistema desde su inicio, durante y al final del proceso de atención<sup>8,17</sup>.

La organización de cada institución varía, la percepción del usuario de que existe un mal desempeño en la puntualidad, falta de información y desorganización del personal se evidencia al obtener los riesgos más elevados de una percepción adversa en los INS y los HFR en comparación con los HRAE; la saturación del servicio, sobre todo en la consulta externa, se manifiesta en el presente estudio, lo que abre una ventana de posibilidades para los tomadores de decisiones<sup>1</sup>. Existen elementos que pueden ser más ampliamente estudiados para saber de qué manera están influyendo en esa percepción, como la práctica de la medicina alternativa, el nivel de escolaridad, el ingreso familiar, la limitación en la realización de actividades cotidianas y el paso por la consulta externa<sup>1</sup>.

En el presente estudio se muestra que la percepción del usuario depende de la UM donde recibió el servicio, tal como se ha reportado en otros estudios realizados en México; las evaluaciones más deficientes en comunicación, trato y experiencias adversas, tanto de organización de la institución como personales al apreciar maltrato u corrupción, entre otras, fueron para los acudientes a los HFR y a la consulta externa; esto puede explicarse debido a la carga de trabajo que presentan, tradicionalmente percibidas para atender a los más necesitados<sup>5,11</sup>. La mejor percepción fue para los HRAE, ya que son de reciente creación y con un número menor de usuarios que atender. En otro estudio realizado en el Estado de México, las UM de la Secretaría de Salud salen mejor evaluadas que otros prestadores de servicio como el IMSS o el ISSSTE, donde además se expone que los usuarios regresarían al mismo hospital por no tener otra opción de atención<sup>5,17</sup>.

La experiencia de ver comprometida la salud y la vida, comúnmente, está asociada al dolor, el sufrimiento y las preocupaciones; esto podría influir en la percepción del trato con los servicios otorgados en las

instituciones de salud. La situación que surge, que podríamos denominar «la paradoja del enfermo satisfecho», se debe a que, a pesar de las limitaciones y afectaciones provocadas por la condición de salud física y mental, así como de las modificaciones en el mundo de vida de los usuarios y sus familiares, las calificaciones son altas<sup>15</sup>.

## Agradecimientos

A Juan Carlos López Alvarenga, por su consejo en el análisis estadístico, Arturo Díaz Villanueva y Ana María Navarro García.

Se contó con el apoyo del Fondo Sectorial de Salud del CONACYT con número de registro 1-2009-112890.

## Bibliografía

1. Murray CJ, Frenk J. A framework for assessing the performance of health systems. *Bull WHO*. 2000;78(6):717-31.
2. Valentine N, De Silva A, Kawabata K, Darby C, Murray CJ, Evans DB. Health system responsiveness: concepts, domains and operationalization. In: Murray CJ, Evans DB, eds. *Health systems performance assessment: debates, methods and empiricism*. Geneva: World Health Organization; 2003. p. 573-96.
3. Puentes Rosas E, Ruelas E, Martínez Monroy T, Garrido Latorre F. Trato adecuado: respuesta del sistema mexicano de salud a las expectativas no médicas de sus usuarios. *Salud Pública Méx*. 2005;47 Suppl 1:12-21.
4. Evans DB, Tan-Torres Edejer T, Lauer J, Frenk J, Murray CJL. Measuring quality: from the system to the provider. *Int J Qual Health C*. 2011;13(6):439-46.
5. Puentes Rosas E, Gómez Dantés O, Garrido Latorre F. Trato a los usuarios en los servicios públicos de salud en México. *Rev Panam Salud Pública*. 2006;19(6):394-402.
6. Peltzer K. Patient experiences and health system responsiveness in South Africa. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:117. doi: 10.1186/1472-6963-9-119.
7. Coulter A, Jenkinson C. European patients' views on the responsiveness of health systems and healthcare providers. *Eur J Public Health*. 2005;15(4):355-60.
8. Ducuara Mora PE, Garzón Cortes KI, Álvarez Cely DX, Vidal Rivera YA. Experiencias de la satisfacción en salud en instituciones sanitarias de los sectores públicos y privados. *Revista CES Salud Pública*. 2011;2(2):204-17.
9. Verlinde E, De Laender N, De Maesschalck S, Deveugele M, Willems S. The social gradient in doctor-patient communication. *International Journal for Equity in Health*. 2011;11:12.
10. Bronfman M, Castro R, Zúñiga E, Miranda C, Oviedo J. Del «cuánto» al «por qué»: la utilización de los servicios de salud desde la perspectiva de los usuarios. *Salud Pública Méx*. 1997;39:442-50.
11. Página de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad. <http://www.ccinshae.gob.mx/>. Consultado el 19 de enero de 2012.
12. Sistema Nacional de Indicadores en Salud (INDICAS). Dirección General de Calidad y Educación en Salud. Secretaría de Salud. [www.calidad.salud.gob.mx](http://www.calidad.salud.gob.mx). Consultado el 15 de febrero de 2012.
13. Programa de acción específico 2007-2012. Sistema Integral de Calidad en Salud (SICALIDAD). [http://www.calidad.salud.gob.mx/doctos/calidad/pa\\_sicalidad.pdf](http://www.calidad.salud.gob.mx/doctos/calidad/pa_sicalidad.pdf). Consultado el 26 de junio de 2012.
14. Jastin JA. Why patients use alternative medicine. *JAMA*. 1998;279(19):1548-53.
15. Hamui L, Fuentes R, Aguirre R, Ramírez OF. Expectativas y experiencias de los usuarios del Sistema de Salud en México. Un estudio de satisfacción con la atención médica. México D.F. Facultad de Medicina, UNAM, 2013.
16. Kowal P, Naidoo N, Williams SR, Chatterji S. Performance of the health system in China and Asia as measured by responsiveness. *Health*. 2011;3(10):638-46.
17. Ortiz Espinosa RM, Muñoz Juárez S, Lechuga Martín del Campo D, Torres Carreño E. Consulta externa en instituciones de salud de Hidalgo, México, según la opinión de los usuarios. *Rev Panam Salud Pública*. 2003;13(4):229-38.

# Valor pronóstico de los registros intracraneales en la lobectomía temporal anterior con hipocampectomía

Ana Luisa Velasco Monroy\*, Gustavo Aguado Carrillo, Lizbeth Sandoval Olivares y Daruny Vázquez Barrón

Clínica de Epilepsia, Servicio de Neurología y Neurocirugía, Hospital General de México

## Resumen

En este trabajo se expone la experiencia obtenida en la Clínica de Epilepsia del Hospital General de México en el uso de electrodos intracraneales para determinar el tejido a reseccionar en la lobectomía temporal anterior con amigdalohipocampectomía en pacientes portadores de epilepsia del lóbulo temporal mesial con crisis refractarias a fármacos anti-epilépticos. Hago un análisis de los datos obtenidos mediante el registro electroencefalográfico invasivo para conocer su impacto en el resultado posquirúrgico inmediato y a largo plazo (hasta 17 años) de la lobectomía temporal en cuanto a la reducción de crisis y las complicaciones quirúrgicas. Se incluyeron 57 pacientes implantados entre los años 1993-2008. De ellos, 48 pacientes (84%) quedaron libres de crisis sin necesidad de medicación antiepiléptica en el primer año posterior a la lobectomía. Cinco pacientes (12%) tuvieron recurrencia después de 5 años de haber sido operados. No hubo complicaciones serias por el uso de electrodos intracraneales per se y las secuelas neurológicas fueron mínimas después de la lobectomía en un paciente. Se concluye que el uso de electrodos intracraneales es efectivo y seguro, contribuyendo a un buen pronóstico posquirúrgico a largo plazo en aquellos pacientes que, de otra forma, hubieran sido excluidos de la posibilidad quirúrgica.

**PALABRAS CLAVE:** Epilepsia refractaria. Electrodos intracraneales. Lobectomía temporal

## Abstract

The experience obtained in the Epilepsy Clinic of the General Hospital of México in regard to the use of intracranial electrodes to determine the epileptic tissue that must be resected in an anterior temporal lobectomy with amygdalohippocampectomy in patients with intractable mesial temporal lobe seizures is described. The data obtained while recording the electroencephalographic activity with these electrodes to learn about its impact in the postsurgical result (seizure reduction and complications) both in the first year and long-term (up to 17 years) follow-up was analyzed. Fifty seven patients implanted between years 1993-2008 were included. Forty eight patients (84%) were seizure and medication free in the first year of postsurgical follow-up. Five patients relapsed after five years of being seizure free. There were no serious complications caused by the use of intracranial electrodes per se and neurological deficits were barely noticeable in one patient due to the lobectomy. Conclusion: the use of intracranial electrodes is a safe and effective diagnostic method that contributes to the good postsurgical long-term outcome in those patients previously excluded for a possible surgery.

**KEY WORDS:** Refractory epilepsy. Temporal lobe. Prolongued intracranial recordings.

## Introducción

La epilepsia es un padecimiento que afecta aproximadamente al 2% de la población mundial<sup>1</sup>. El tipo de

epilepsia más frecuente es la del lóbulo temporal mesial. A pesar del desarrollo de nuevos medicamentos antiepilépticos, las crisis del lóbulo temporal mesial temporal son rebeldes al tratamiento médico en un 30% de los casos. Estos pacientes son candidatos a cirugía. En los principales centros de cirugía de epilepsia del mundo, la epilepsia del lóbulo temporal mesial constituye

### Correspondencia:

\*Ana Luisa Velasco

Cerrada Bosques de Moctezuma, 55

Col. La Herradura, C.P. 52784, Huixquilucan, Edo. de México

E-mail: analuisav@yahoo.com

Fecha de recepción en versión modificada: 16-11-2012

Fecha de aceptación: 30-11-2012



el principal tipo de cirugía de epilepsia<sup>2-6</sup>. En la Clínica de Epilepsia del Hospital General de México, el 70% de los casos que se refieren para cirugía de epilepsia está constituido por pacientes con crisis parciales complejas que se originan en el hipocampo. En la actualidad, la lobectomía temporal anterior es considerada segura y efectiva para reducir o eliminar las crisis parciales complejas y su generalización secundaria. Estudios sistematizados han mostrado que la cirugía es más efectiva que el tratamiento médico convencional en un buen número de casos<sup>7</sup>. El porcentaje de pacientes que quedan libres de crisis varía en las diferentes series entre el 60-80%<sup>8-11</sup>. Aunado a esto y al alta frecuencia de pacientes con epilepsia temporal mesial intratable médicamente ha hecho que la lobectomía temporal sea ampliamente practicada.

El advenimiento del monitoreo con electroencefalograma (EEG) digital así como el avance en los estudios de neuroimagen con mejores equipos, nuevas técnicas como espectroscopia y la imagen por resonancia magnética funcional<sup>12-14</sup>, han hecho que cada vez se precise mejor el posible origen de las crisis epilépticas, y de esta forma los registros invasivos con electrodos intracraneales son utilizados con mucha menor frecuencia y su utilidad frente a costo y riesgo quirúrgico es cuestionada.

En este trabajo se hace un análisis de la evolución a largo plazo de los pacientes operados de lobectomía temporal anterior en la Clínica de Epilepsia del Hospital General de México O.D. para conocer si existe algún beneficio de utilizar los electrodos hipocampales.

## Material y métodos

Se seleccionaron pacientes sometidos a lobectomía temporal anterior por presentar crisis parciales complejas del lóbulo temporal con o sin generalización secundaria refractarias a tratamiento médico a los que se implantaron electrodos intracraneales en una primera cirugía, como un paso diagnóstico previo a la lobectomía. Para el estudio inicial se siguió el protocolo establecido para la fase I<sup>6</sup>, que consistió en varios estudios no invasivos: clínico (semiología de las crisis), EEG seriados; estudios neuropsicológicos enfocados a evaluar función del lóbulo temporal (memoria reciente en sus diferentes modalidades), así como determinar la dominancia hemisférica para el lenguaje e imagen por resonancia magnética enfocada a lóbulo temporal (T1, T2, FLAIR, cortes perpendiculares a la línea clival, volumetría del hipocampo y en algunos casos espectroscopia). Cuando estos estudios no fueron

suficientes para determinar el origen de las crisis en cuanto a su lateralidad (derecho o izquierdo) o existía la posibilidad de afectar a funciones elocuentes se efectuaron los estudios correspondientes a la fase de estudios invasivos. En esta fase, denominada fase II, se colocan electrodos intracraneales para localizar el foco epiléptico y delimitar áreas de funciones elocuentes.

Utilizamos dos tipos de electrodos: hipocámpicos, de ocho contactos cada uno, y malla de electrodos, de 20 contactos. Se escogió el tipo de electrodo intracraneal de acuerdo con las siguientes variables:

- Evidencia de crisis iniciadas en el hipocampo, pero con duda de la lateralidad: en estos casos se implantaron electrodos hipocámpicos bilaterales.
- Seguridad de lateralidad del foco mesial temporal pero riesgo de afectar a áreas elocuentes: en estos casos se implantó malla de electrodos basal temporal en el lado afectado.

Se excluyeron los pacientes a los que se implantaron electrodos pero que no fueron sometidos a lobectomía temporal. Así mismo, no se incluyeron pacientes cuyo seguimiento posquirúrgico fuera menor a 2 años.

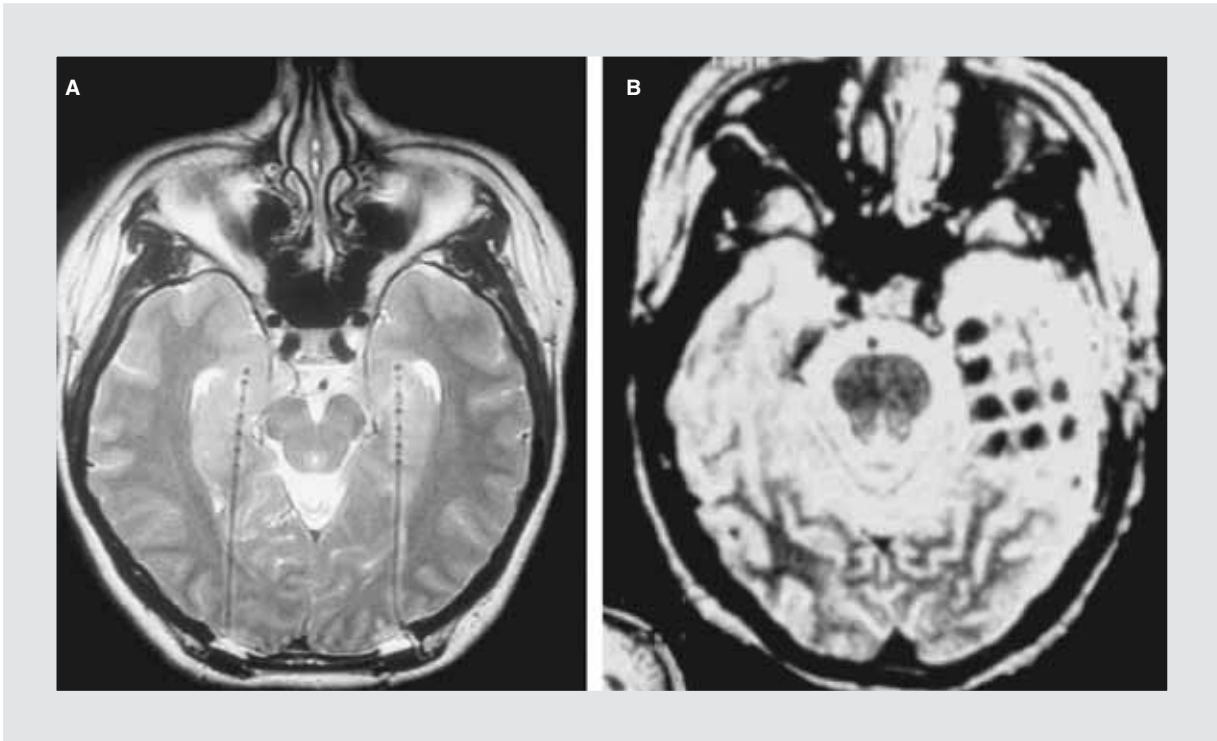
Los electrodos hipocámpicos se colocaron utilizando cirugía estereotáxica a través de trépanos occipitales utilizando la técnica descrita por Spencer<sup>15</sup>. Con esta técnica los electrodos abarcaron la amígdala y la longitud completa del hipocampo, hasta llegar al hipocampo posterior (Fig. 1 A). Las mallas o rejillas con 20 contactos de electrodos se colocaron a través de craneotomía temporal en el área basal temporal, abarcando desde el hipocampo, parahipocampo, giro fusiforme y giro temporal inferior (Fig. 1 B).

Una vez implantados los electrodos, el paciente salió del quirófano, se recuperó de la cirugía y se practicó una resonancia magnética para confirmar la posición de los diferentes contactos. El paciente fue trasladado al área de videotelemedicina y se inició el registro vídeo EEG. Se suspendieron los medicamentos antiepilépticos durante el monitoreo y, una vez concluido, se reiniciaron.

Los registros interictales e ictales con electrodos intracraneales fueron evaluados revisando los siguientes puntos:

- Actividad interictal: morfología y localización.
- Actividad ictal: sitio de inicio, morfología de inicio electroencefalográfico y propagación.

Una vez registradas varias crisis epilépticas espontáneas, se determinó el sitio del foco epiléptico, en tanto que las descargas paroxísticas interictales determinaron la extensión del área epileptógena. La cirugía fue dirigida a la resección del foco epiléptico principalmente.



**Figura 1.** Fotografías de cortes axiales de estudios de resonancia magnética de cráneo simple efectuadas con el propósito de localizar la posición de los electrodos intracraneales para registrar actividad epiléptica y así demostrar la localización de focos epileptógenos. **A:** muestra electrodos hipocámpicos bilaterales de ocho contactos cada uno, que abarcan desde la amígdala hasta la porción posterior del hipocampo. **B:** muestra la colocación de una malla de electrodos de 20 contactos en la porción basal temporal del hemisferio izquierdo, abarca los giros parahipocámpico, fusiforme y temporal inferior.

### **Técnica de lobectomía anterior con hipocampectomía**

La lobectomía anterior se extiende a 7 cm posterior a la punta del lóbulo temporal en el lado derecho y 5-6 cm en el izquierdo, tratando de limitar la hipocampectomía para evitar trastornos de memoria. Se hace una lobectomía que incluye las circunvoluciones I-II en adultos y en niños de I-V. Una vez resecada la neocorteza, se abre la pared del ventrículo lateral para visualizar el hipocampo. La incisión posterior se hace a 3-4 cm del polo del hipocampo en el lado derecho y a 2-3 cm en el lado izquierdo. La amígdala se identifica inmediatamente por arriba del pes o pie del hipocampo y es fácil de aspirar<sup>16-19</sup>.

El seguimiento posquirúrgico se efectuó 3, 6 y 12 meses de la cirugía, se recabaron los calendarios de crisis de los pacientes y se practicó EEG. Adicionalmente, a los 3 meses se efectuó estudio de resonancia magnética para evaluar la extensión de la cirugía. Después de 1 año, si el paciente estaba libre de crisis, se disminuyeron progresivamente los medicamentos antiepilepticos. Después del primer año posquirúrgico, los pacientes fueron vistos por lo menos una vez por año.

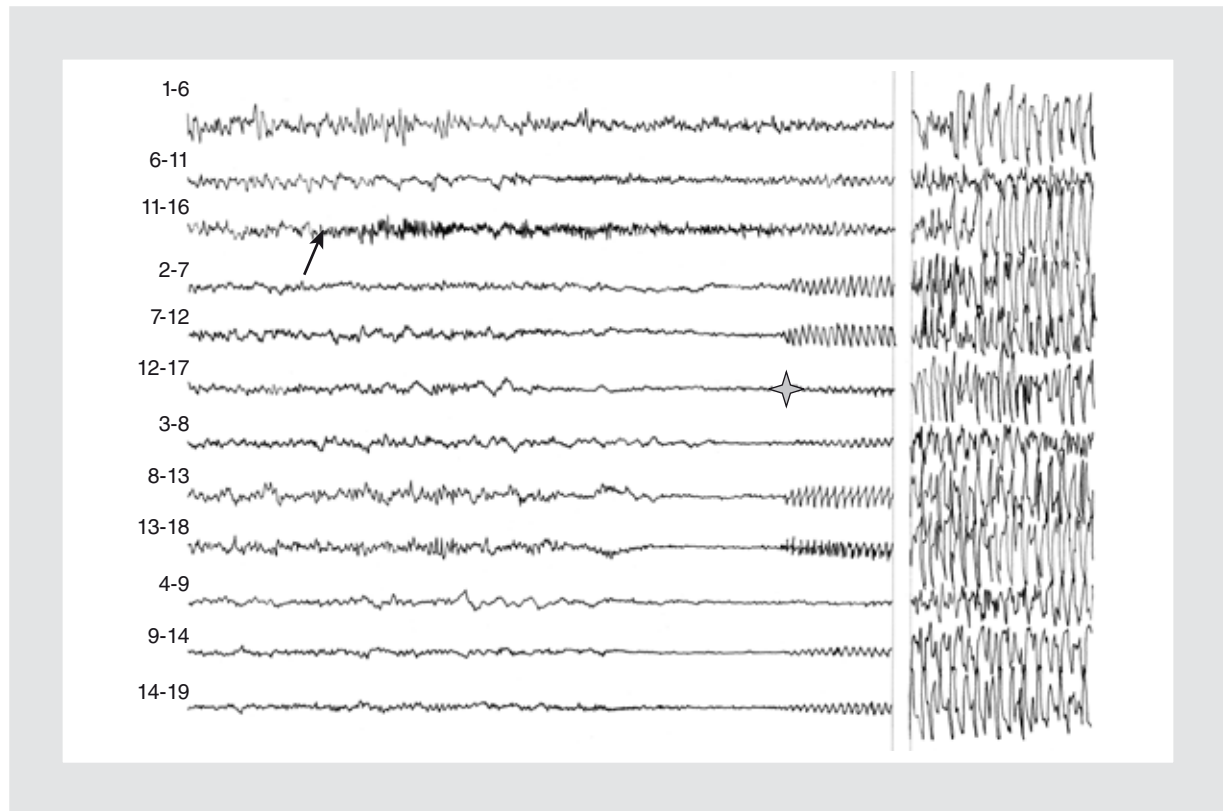
A aquellos pacientes que después de 3 años no asistieran a consulta se les contactó vía telefónica para actualizar sus datos. El seguimiento fue de 2 años, como mínimo, hasta 17 años posteriores a la lobectomía.

El resultado de la cirugía de cada paciente se clasificó de acuerdo con la escala de resultado quirúrgico de Engel<sup>20</sup>. Todos los datos obtenidos se transcribieron a una tabla de trabajo Excel y se analizaron haciendo las correlaciones correspondientes.

### **Resultados**

#### **Pacientes y tipos de electrodos**

En el periodo comprendido de 1993-2008, se operaron 187 pacientes de lobectomía temporal anterior, de estos se incluyeron en el presente estudio 57 pacientes que cumplieron los criterios descritos. Se excluyeron 11 pacientes que, a pesar de colocarse electrodos intracraneales, no fueron operados de lobectomía temporal anterior, ya sea por encontrar una zona epileptógena amplia o un foco posterior superpuesto a áreas elocuentes de memoria o lenguaje o aquellos con focos



**Figura 2.** Inicio desincronizado y focal: muestra el registro electroencefalográfico de una crisis grabada a través de los contactos de una malla de electrodos colocada en la región basal temporal izquierda (Fig. 1 B). La flecha muestra el inicio de la crisis caracterizada por la presencia de actividad rápida de bajo voltaje en los canales 11-16. Esta actividad precede en 6 s al inicio clínico de la crisis parcial compleja marcado con la estrella. El trazo se ha cortado donde se marcan las líneas verticales por motivos de ilustración a 10 s durante los cuales la actividad epiléptica se propaga a toda el área registrada por la malla de electrodos.

epilépticos bilaterales. Las edades de los casos incluidos fluctuaron entre 11-51 años (promedio 27 años de edad), 32 hombres y 25 mujeres.

A 17 pacientes se les implantaron electrodos hipocámpicos bilaterales. A los 40 pacientes restantes se les colocaron mallas basales temporales.

### **Localización y extensión del inicio electroencefalográfico de la actividad ictal**

- Electrodos hipocámpicos bilaterales: en nueve pacientes el foco epiléptico se localizó en hipocampo izquierdo y ocho en hipocampo derecho.
- Mallas basales temporales: ocho pacientes en lóbulo temporal izquierdo y 32 en lóbulo temporal derecho.

El foco epiléptico de la mayoría de los pacientes se localizó en la región hipocámpica o parahipocámpica anteriores y/o media, ya sea derecha o izquierda.

En cuanto a la extensión del inicio ictal se observaron dos tipos de inicios:

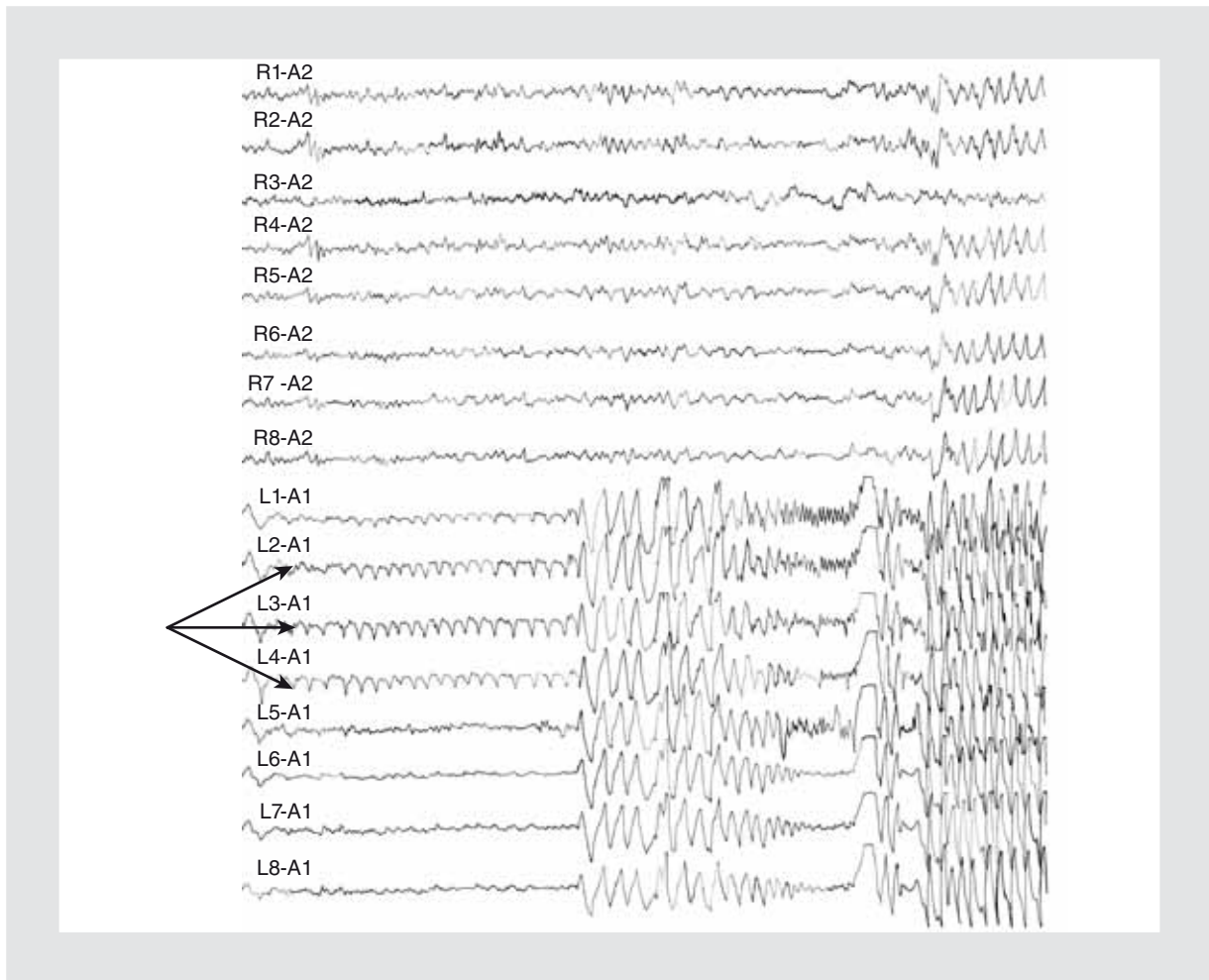
- Focal: en los cuales el inicio se observa en uno o dos contactos del electrodo de registro (Fig. 2 A).
- Regional: el inicio se registra en tres o más contactos simultáneamente (Fig. 2 B).

### **Análisis visual del inicio electroencefalográfico de la actividad ictal**

Se observaron dos patrones de inicio de crisis registradas en las regiones mesiales (hipocampo o parahipocampo) temporales:

- Patrón rápido de bajo voltaje, en el cual el EEG era inicialmente desincronizado, consistente en descargas de alta frecuencia (> 10 Hz) y baja amplitud (Fig. 2).
- Patrón hipsincrónico: consiste en una actividad hipsincrónica, con descargas consistentes en puntas de baja frecuencia (< 2 Hz) y gran voltaje con una duración mayor de 5 s (Fig. 3).

Ambos patrones descritos evolucionaron a una actividad paroxística rítmica, de gran amplitud y con



**Figura 3.** Inicio hipsincrónico y regional. Inicio registro ictal obtenido de los electrodos hipocampales derecho (R1-R8) e izquierdo (L1-L8) en el que se observa que en los contactos L1, L2, L3 y L4 aparece una actividad hipsincrónica (flechas indican el momento de inicio) que súbitamente se propaga a lo largo de todos los contactos de dicho electrodo. Este tipo de inicio se considera regional, ya que abarca desde la parte anterior hasta la parte media del hipocampo izquierdo.

generalización secundaria. Aquellos pacientes en los cuales el inicio electroencefalográfico ictal precedió varios segundos a la presentación de síntomas clínicos tienen un mejor pronóstico posquirúrgico en reducción de las crisis<sup>21</sup>.

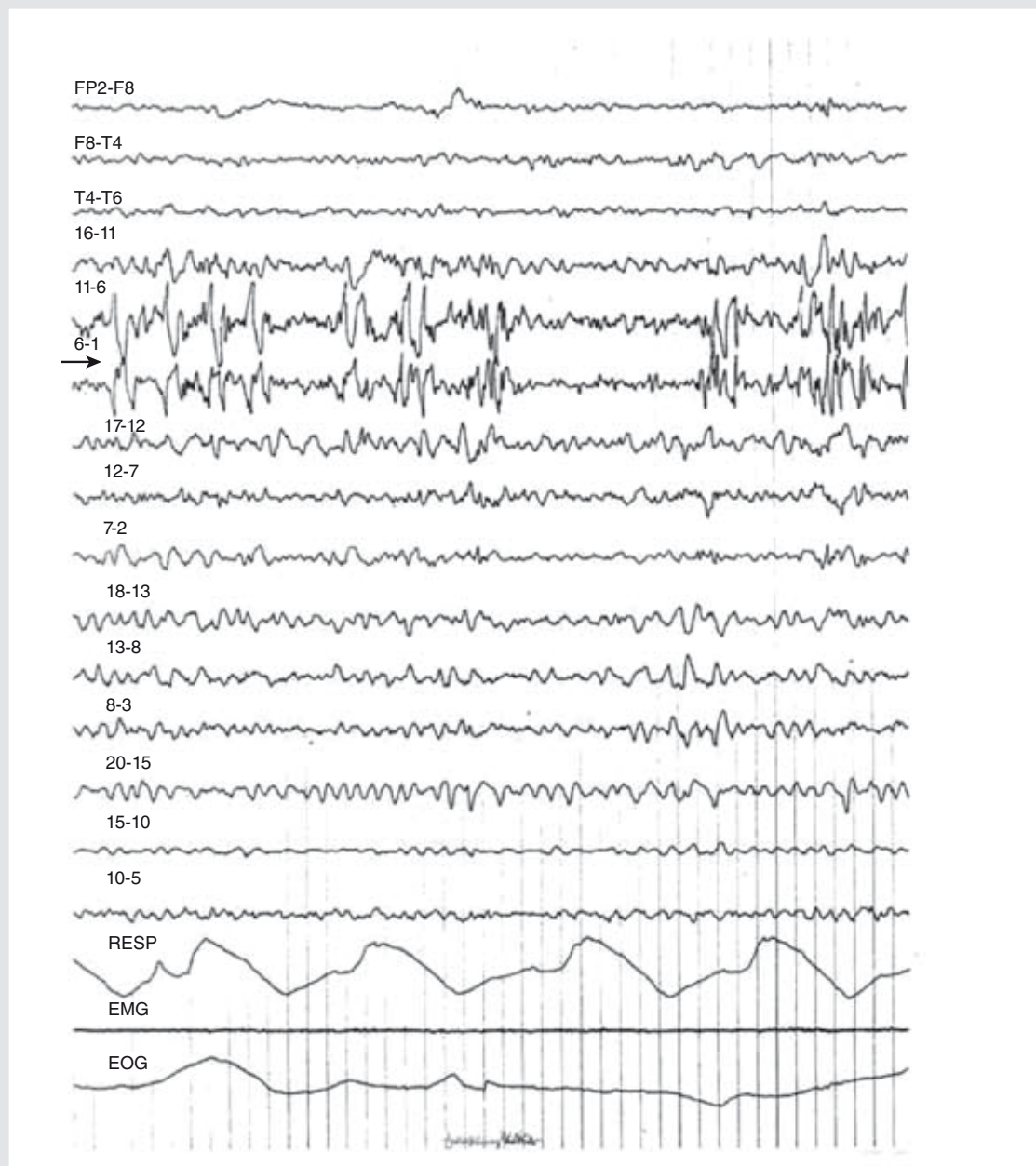
En los pacientes cuya actividad interictal era más de un 90% unilateral o con claro foco epiléptico constante, que no presentaron crisis dentro de la primera semana de registro, se decidió efectuar lobectomía temporal anterior<sup>22</sup> (Fig. 4).

### **Resultados de la lobectomía temporal anterior (crisis residuales y recidivas)**

De los 57 pacientes que fueron implantados con electrodos intracraneales, 41 (72%) quedaron libres de crisis sin tomar medicamentos (grado IA de la

clasificación de Engel). Dieciséis pacientes presentaron recidiva de las crisis. En nueve casos se trató de foco epileptógeno localizado en el lóbulo temporal izquierdo dominante para el lenguaje. En seis casos el inicio ictal fue de tipo regional. Hubo un paciente que reinició crisis 3 años después de la lobectomía, pero el patrón cambió a crisis frontales y se registró un foco frontal derecho que no se había manifestado.

Aquellos pacientes que volvieron a presentar crisis dentro de los primeros 6 meses posteriores a la lobectomía (ocho pacientes) tuvieron, cuando menos, un 70% de la reducción de crisis (grado III de la clasificación de Engel). Los ocho pacientes que tuvieron crisis entre 1-8 años después de la lobectomía quedaron en grado IIA de Engel, es decir, con crisis controladas con monoterapia antiepiléptica.



**Figura 4.** Registro electroencefalográfico de la actividad interictal tomado a través de una malla de electrodos basotemporal derecha. Observe que la actividad, caracterizada por puntas con periodos de supresión, se observa únicamente en los canales correspondientes a los contactos 11-6 y 6-1, con oposición de fase en el contacto 6. Esta actividad se observó de forma persistente y localizada en este mismo sitio durante 5 días de registro continuo.

### **Complicaciones y secuelas quirúrgicas de los procedimientos quirúrgicos**

- De la implantación de electrodos intracraneales: en aquellos pacientes con electrodos hipocámpicos, siete casos presentaron visión borrosa transitoria

(durante menos de 48 h) que se resolvió en su totalidad. En tres pacientes con malla de electrodos basal temporal se presentó fístula de líquido cefalorraquídeo por el orificio de salida de la malla de electrodos, misma que se corrigió con medidas posturales y cierre con un punto de sutura

en el sitio de la fístula. No hubo infecciones ni evidencia de hemorragia en los estudios de imagen postoperatorios. Ninguno tuvo secuelas o complicaciones permanentes.

- De la lobectomía temporal: en un paciente hubo infección quirúrgica que fue manejada con antibióticos sistémicos, y en un paciente hubo isquemia con infarto en el área de irrigación de la cerebral anterior, que dejó hemiparesia contralateral, que mejoró significativamente con cámara hiperbárica y rehabilitación, dejando al paciente totalmente funcional (morbilidad 3%). No hubo otras secuelas neurológicas ni neuropsicológicas secundarias a haber quitado tejido del lóbulo temporal.

## Discusión

Existen estudios sistematizados que sugieren que, cuando las crisis del lóbulo temporal mesial no se controlan con los primeros dos medicamentos antiepilépticos de elección, la posibilidad de lograr control con otros medicamentos e incluso con politerapia es muy baja (hasta el 2%)<sup>23</sup>. En un estudio controlado y aleatorizado, Wiebe, et al.<sup>24</sup> han demostrado la efectividad de la lobectomía temporal anterior para el control de las crisis refractarias a tratamiento médico. La Academia Americana de Neurología recomienda este procedimiento en los casos debidamente seleccionados<sup>25</sup>. En algunos centros de epilepsia, la lobectomía temporal anterior con hipocampectomía está incluida dentro de sus algoritmos de tratamiento una vez que ha fallado el segundo medicamento antiepiléptico<sup>26-28</sup>.

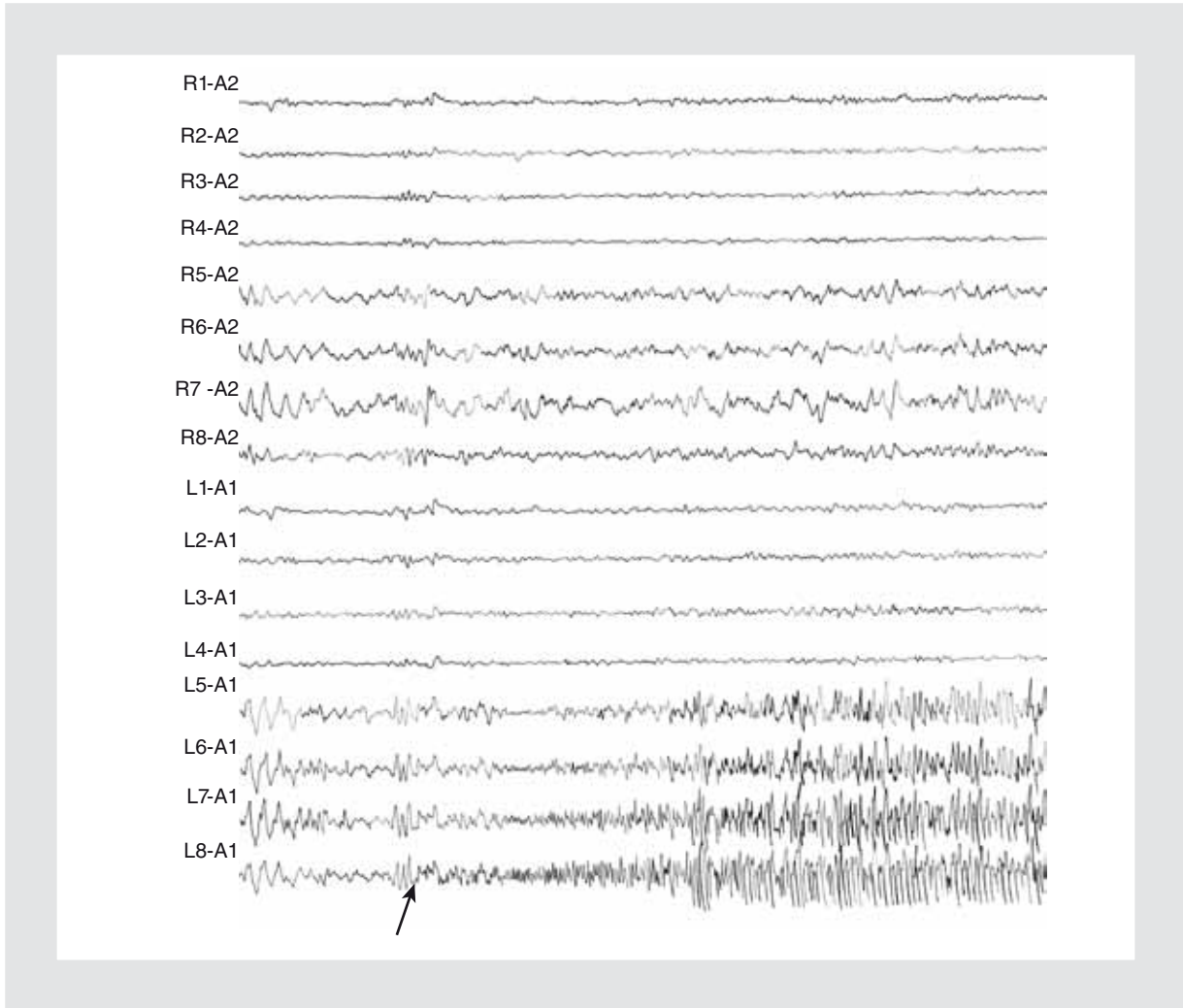
El principal objetivo de la cirugía de epilepsia es lograr un control completo de las crisis epilépticas sin dejar secuelas funcionales postoperatorias. Para lograr esto se necesita la localización exacta de la región epileptógena y sus relaciones con las áreas cerebrales funcionales adyacentes. Las técnicas de neuroimagen proporcionan cada vez más información para poder definir la presencia de lesiones como la esclerosis mesial hipocámpica, aún en forma incipiente, con ayuda de espectroscopia, además de la posibilidad de mapear las funciones cerebrales con resonancia magnética funcional, evitando en muchos casos los estudios fase II de evaluación para cirugía de epilepsia, es decir, la implantación de electrodos intracraneales para mapeo cerebral; esto es, indudablemente, una ventaja. Si los estudios fase I (no invasiva) arrojan datos concordantes de los resultados de imagen por resonancia magnética aunada a la semiología de las crisis y los EEG, se puede efectuar lobectomía temporal

anterior con relativa confianza de que el paciente tendrá una mejoría significativa, e incluso desaparición de las crisis y relativa seguridad de que no habrá secuelas neurológicas.

En la Clínica de Epilepsia del Hospital General de México, en 35% de los casos los estudios no invasivos no permitieron establecer el foco epiléptico y la zona epileptógena y su relación con áreas elocuentes. Esto es comparable con lo que sucede en otros grandes centros de cirugía de epilepsia en el mundo<sup>26</sup>. Por ejemplo, en algunos casos no se puede lateralizar el foco epiléptico; en otros no podemos delimitar la esclerosis mesial hipocámpica para efectuar una resección puntual y salvaguardar funciones elocuentes, ya que el área epileptógena y las áreas elocuentes parecen superponerse.

Así mismo, es claro que los registros con electrodos intracraneales tienen sus limitaciones, ya que no es posible registrar la actividad eléctrica de la totalidad del cerebro. La circunstancia de dirigir los registros a un sitio preciso y específico, con alta probabilidad de que ahí se encuentre el foco epiléptico es imprescindible. También es evidente que los requerimientos tecnológicos como el contar con equipo para cirugía estereotáxica, resonancia magnética, electrodos intracraneales e infraestructura para monitoreo de varias horas de duración implican un elevado costo y, por supuesto, limitan el número de centros que pueden efectuar estos procedimientos. Existen algunos estudios recientes que comparan los registros electroencefalográficos con electrodos intracraneales<sup>29-31</sup> con el objetivo de correlacionar los datos electrofisiológicos con la neuropatología del hipocampo. Son pocos los grupos<sup>32</sup> que han reevaluado la importancia actual de los registros con electrodos intracraneales en la localización de focos epilépticos y su importancia en el pronóstico posquirúrgico del paciente.

Este trabajo se efectuó incluyendo pacientes que son rechazados de lobectomía temporal con base en los estudios no invasivos de fase I. Ellos se eligieron para colocar electrodos intracraneales para localizar el foco epiléptico y/o delimitarlo para respetar las áreas elocuentes al resecar el tejido epiléptico. El resultado de la cirugía en estos pacientes es muy alentador, ya que un 85% quedan libres de crisis posquirúrgicas. Si comparamos estos resultados con los resultados de una lobectomía temporal anterior sin registros intracraneales (60-80%), observamos que estos son mejores en pacientes particularmente difíciles que hubieran sido rechazados como candidatos en otros centros de cirugía de epilepsia. Las recidivas



**Figura 5.** Registro electroencefalográfico del inicio ictal de una crisis parcial compleja del paciente KG 84. El registro se efectuó con electrodos hipocámpicos bilaterales de ocho contactos cada uno (R: derecho; L: izquierdo). Cada contacto fue referido a la oreja ipsilateral (A2 y A1), respectivamente. Nótese que el inicio se observa en el contacto L8 (flecha), que corresponde a la porción más posterior del hipocampo con una actividad rápida de bajo voltaje que precede 2 s a la propagación a los electrodos ipsolaterales L5, L6 y L7. Por motivos de ilustración, se ha cortado la crisis a los 15 s de iniciada.

son muy pocas a largo plazo (2-17 años) (24%), y justifican el utilizar registros continuos con electrodos de profundidad. Estos pacientes hubieran sido rechazados como candidatos quirúrgicos en otros centros de cirugía de epilepsia.

En aquellos pacientes en que el inicio ictal fue focal (registrado en un solo contacto), precediendo por varios segundos al inicio de los síntomas clínicos de crisis, tienen un pronóstico excelente con una alta probabilidad de quedar sin crisis y sin necesidad de tomar medicamentos, ya que se trata del foco epiléptico. Por el contrario, aquellos pacientes con inicios ictales regionales (registrados en varios contactos que abarcan varias regiones simultáneamente) sugiere que nuestros electrodos quedaron cerca de la zona epileptógena<sup>33</sup>.

Aun así, nos permiten definir la lateralidad, con lo cual se puede evaluar la posibilidad de efectuar una lobectomía con resección más amplia de tejido en casos que no involucren áreas elocuentes.

El diseño de la técnica de la lobectomía temporal anterior está basado en la suposición, ampliamente aceptada, de que el foco epiléptico se encuentra en la porción anterior del hipocampo<sup>34-36</sup>. Sin embargo, consideramos que esta suposición no ha sido estudiada en forma sistemática. Así, los resultados de este estudio muestran que, aunque la mayoría de los focos se encontraron en la porción anterior del hipocampo, hubo un 11% localizados en el hipocampo posterior (Fig. 5). Este dato tiene implicación crucial, sobre todo si se trata de un foco localizado en el hemisferio

dominante, ya que, en afán de proteger las funciones hipocámpicas, se efectúan resecciones muy anteriores. Con ello no se elimina el riesgo de perder la función en la totalidad de los pacientes, pero hay una alta probabilidad de tener crisis residuales. El conocer la existencia de un foco en la porción posterior permitiría informar mejor al paciente de los riesgos de una lobectomía y contemplar otras alternativas quirúrgicas como la neuromodulación del foco epiléptico hipocámpico para el control de las crisis<sup>37,38</sup>, la cual evita la necesidad de reseca tejido preservando la funcionalidad del área y reduciendo simultáneamente el número de crisis.

## Conclusión

El avance en las técnicas no invasivas de localización de focos epilépticos permite hacer cirugía con estudios diagnósticos poco invasivos. Esto ha traído como consecuencia utilizar cada vez menos la implantación de electrodos intracraneales, ya que se ha criticado el uso de métodos invasivos por el riesgo que trae consigo una cirugía adicional a la lobectomía. Sin embargo, el registro de la actividad epiléptica con electrodos intracraneales permite operar a aquellos pacientes que, de otra forma, son excluidos de la alternativa quirúrgica. Los registros con electrodos intracraneales mejoran el pronóstico quirúrgico del paciente, tanto en la disminución o desaparición de las crisis así como en la conservación de funciones. Si bien implica un mayor gasto en tiempo y recursos, los resultados lo ameritan.

## Bibliografía

1. ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy. Out of the Shadows. Geneva: World Health Organization. [http://www.who.int/mental\\_health/management/globalepilepsycampaign/en/](http://www.who.int/mental_health/management/globalepilepsycampaign/en/).
2. Rasmussen TB. Surgical treatment of complex partial seizures: results, lessons, and problems. *Epilepsia*. 1983;24 Suppl 1:65-76.
3. Davies KG, Weeks RD. Temporal lobectomy for intractable epilepsy: experience with 58 cases over 21 years. *Br J Neurosurg*. 1993;7:23-33.
4. Walczak TS, Radtke RA, McNamara JO, et al. Anterior temporal lobectomy for complex partial seizures: evaluation, results, and long-term follow-up in 100 cases. *Neurology*. 2000;40:413-8.
5. Bell ML, Rao S, So EL, et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia*. 2009;50:2053-60.
6. Velasco AL, Boleaga B, Brito F, et al. Absolute and relative predictor values of some non-invasive and invasive studies for the outcome of anterior temporal lobectomy. *Arch Med Res*. 2000;31:62-74.
7. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345:311-8.
8. Wyler AR, Hermann BP, Somes G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. *Neurosurgery*. 1995;37:982-91.
9. Engel J Jr. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Raven Press Ltd; 1987. p. 553-69.
10. Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH, Spencer DD, Spencer SS. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology*. 2003;61:445-50.
11. Foldvary N, Nashold B, Mascha E, et al. Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a Kaplan-Meier survival analysis. *Neurology*. 2000;54:630-4.
12. Cascino GD, Jack CR Jr, Parisi JE, et al. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol*. 1991;30:31-6.
13. Williamson PD, French JA, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol*. 1993;34:781-7.
14. Binder JR, Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA, Raghavan M, Mueller WM. Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2008;49:1377-94.
15. Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, Mattson RH. The localizing value of depth electroencephalography in 32 patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 1982;12:248-56.
16. Awad IA, Katz A, Hahn JF, Kong AK, Ahl J, Lüders H. Extent of resection in temporal lobectomy for epilepsy. I. Interobserver analysis and correlation with seizure outcome. *Epilepsia*. 1989;30:756-62.
17. Urasaki E, Yokota A, Akamatsu N, Tsuji S. Surgical treatment of medically intractable temporal lobe epilepsy – Fundamental technique and tips for implantation of intracranial electrodes and tailored temporal lobectomy. *J UOEH*. 2004;26:303-14.
18. Adada B. Selective amygdalohippocampectomy via the transylvian approach. *Neurosurg Focus*. 2008;25:E5.
19. Wheatley BM. Selective amygdalohippocampectomy: the trans-middle temporal gyrus approach. *Neurosurg Focus*. 2008;25:E4.
20. Engel J Jr. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr, ed. 1<sup>st</sup> ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press Ltd; 1987. p. 553-69.
21. Velasco AL, Wilson CL, Babb TL, Engel J Jr. Functional and anatomic correlates of two frequently observed temporal lobe seizure-onset patterns. *Neural Plast*. 2000;7:49-63.
22. Chung MY, Walczak TS, Lewis DV, Dawson DV, Radtke R. Temporal lobectomy and independent bitemporal interictal activity: what degree of lateralization is sufficient? *Epilepsia*. 1991;32:195-201.
23. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the *ad hoc* task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*. 2009;51:1077-2010.
24. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345:311-8.
25. Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al.; Quality Standards Committee of the American Academy of Neurology, American Epilepsy Society, American Association of Neurological Surgeons. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*. 2003;60:538-47.
26. Kwan P, Sperling MR. Refractory seizures: try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 8:57-62.
27. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol*. 2008;7:525-37.
28. Jobst BC. Treatment algorithms in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 8:51-6.
29. Vossler DG, Kraemer KL, Haltiner AM, et al. Intracranial EEG in temporal lobe epilepsy: location of seizure onset relates to degree of hippocampal pathology. *Epilepsia*. 2005;45:497-503.
30. Najm IM, Naugle R, Busch RM, Bingaman W, Lüders H. Definition of the epileptogenic zone in a patient with non-lesional temporal lobe epilepsy arising from the dominant hemisphere. *Epileptic Disord*. 2006;8(Suppl):27-35.
31. Afra P, Jouny CC, Bergery GK. Duration of complex partial seizures: an intracranial EEG study. *Epilepsia*. 2008;49:677-84.
32. Carrete E, Vonck K, De Herdt V, Van Dycke, et al. Predictive factors for outcome of invasive video-EEG monitoring and subsequent resective surgery in patients with refractory epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112:118-26.
33. Engel J Jr. Epileptogenesis. In: *Seizures and epilepsy*. Philadelphia: F.A. Davis Co; 1989. p. 221-39.
34. Gale K. Subcortical structures and pathways involved in convulsive seizure generation. *J Clin Neurophysiol*. 1992;9:264-77.
35. Halonen T, Tortorella A, Zrebeet H, Gale K. Posterior piriform and perirhinal cortex relay seizures evoked from the area tempesta: role of excitatory and inhibitory amino acid receptors. *Brain Res*. 1994; 652:145-8.
36. Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain*. 2008;131:1818-30.
37. Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Trejo D, Castro G, Carrillo-Ruiz JD. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia*. 2007;48:1895-903.
38. Boon P, Vonck K, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48:1543-50.



# Comportamiento de la mortalidad por enfermedad renal crónica hipertensiva en la República Mexicana entre 1998-2009. Un problema creciente

Jorge Martín Rodríguez Hernández<sup>1</sup>, Rolando González Nájera<sup>2</sup> y Cidronio Albavera Hernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Cendex, Pontificia Universidad Javeriana, Colombia, Instituto Nacional de Salud Pública, México; <sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Taxco, Guerrero; <sup>3</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional con Medicina Familiar N.º 1, Cuernavaca, Mor., Instituto Nacional de Salud Pública, México

## Resumen

**Introducción:** La hipertensión arterial sistémica (HAS) es un factor de riesgo para las enfermedades crónicas. En el mundo, un 20-25% de los adultos presentan HAS, de los que el 70% vive en países en desarrollo. La enfermedad renal crónica hipertensiva (ERCH) es una complicación de la hipertensión arterial mal controlada. El presente estudio pretende analizar el comportamiento de la mortalidad por ERCH en México entre 1998-2009. **Material y métodos:** Estudio longitudinal, con análisis de registros secundarios a ERCH procedentes de las bases de datos suministradas por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), donde se analizan las tasas específicas por edad y sexo, y razones estandarizadas de mortalidad (REM) por estados y regiones. Se emplean métodos de georreferenciación estatal. **Resultados:** En México, entre 1998 y 2009 hubo 48,823 muertes por ERCH. La tasa de mortalidad estandarizada ascendió desde 3.35/100,000 habitantes a 6.74 ( $p < 0.01$ ). Las tasas específicas por edad y sexo evidenciaron un incremento de este evento desde los 50 años de vida. Los estados con mayor REM por ERCH fueron Distrito Federal, Estado de México, Morelos, Jalisco y Colima. **Conclusiones:** La ERCH es la principal complicación microvascular de la HAS, y su prevalencia va en aumento. Se deben fortalecer los procesos de detección oportuna, atención y seguimientos apropiados a personas con estos eventos para controlar esta complicación potencialmente prevenible.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad renal crónica. Hipertensión. Enfermedades crónicas. Mortalidad. México.

## Abstract

**Introduction:** High blood pressure (HBP) is a risk factor for chronic diseases. Worldwide, 20-25% of adults have hypertension, with 70% of them living in developing countries. Hypertensive renal disease (HRD) is a complication of insufficiently controlled hypertension. This study aims to analyze the behavior of HRD mortality in Mexico between 1998 and 2009. **Methods:** Longitudinal study with secondary analysis of HRD records from the databases provided by INEGI, which analyzes the specific rates by age and sex and standardized mortality ratio (SMR) by states and regions. Georeferencing methods are used statewide. **Results:** In Mexico from 1998 to 2009 there were 48,823 deaths from HRD. The standardized mortality rate rose from 3.35/100,000 inhabitants to 6.74 ( $p < 0.01$ ). The specific rates by age and sex showed an increase in incidence after 50 years of age. States with higher SMR by HDR were DF, Estado de Mexico, Morelos, Jalisco, and Colima. **Conclusions:** HRD is a major microvascular complication of hypertension and its prevalence is increasing. We should strengthen the processes of early detection, care, and appropriate follow-up of people with hypertension to control this potentially preventable complication.

**KEY WORDS:** Chronic kidney disease. Hypertension. Chronic diseases. Mortality. Mexico.

## Correspondencia:

\*Cidronio Albavera Hernández  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital General Regional con Medicina Familiar N.º 1  
Av. Plan de Ayala esq. Av. central 1200  
Col. Flores Magon, C.P. 62200, Cuernavaca, Mor  
E-mail: cidalbavera@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 04-09-2012

Fecha de aceptación: 05-12-2012

## Introducción

La hipertensión arterial sistémica es la enfermedad crónica de mayor prevalencia en México y a nivel mundial<sup>1</sup>, de etiología multifactorial, y repercute sobre la esperanza y la calidad de vida de quien la presenta. Es un importante factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y renales<sup>2</sup>. Se caracteriza por un aumento sostenido en las cifras de presión arterial sistólica > 140 mmHg, y/o de presión arterial diastólica  $\geq$  90 mmHg o elevación de ambas<sup>3</sup>. Es uno de los principales motivos de consulta en el primer nivel de atención. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha llamado la atención sobre la importancia de la medición periódica y rutinaria de la presión arterial en niños y su detección precoz para evitar complicaciones futuras<sup>4</sup>.

A nivel mundial, el 20-25% de adultos presenta cifras tensionales consideradas, por definición, como hipertensión, y de ellos el 70% vive en países en vías de desarrollo. La prevalencia en sujetos mayores de 60 años de edad supera el 65% y sigue en aumento<sup>5,6</sup>.

En México, los resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de 1994 reporta una prevalencia de HAS del 26.6%, y para el año 2000 los resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 mostraron una prevalencia de HAS del 30.7% (población de 20-69 años), siendo mayor para los estados del norte del país. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006 reportó un 30.8%, es decir, para el 2007 se estimó que, en promedio, 17 millones de adultos mayores de 20 años eran portadores de HAS<sup>1</sup>. Según esta encuesta, el 61% de la población hipertensa desconocía su enfermedad. La prevalencia hasta antes de los 50 años es mayor para los hombres, pero después de esta edad se equipara con las mujeres.

La hipertensión arterial sistémica es una enfermedad de etiología multifactorial y está relacionada con antecedentes hereditarios de hipertensión, sobrepeso, obesidad, sedentarismo, estrés mental, malos hábitos alimenticios, como consumo excesivo de alimentos ricos en sodio y bajos en potasio, pobre ingesta de verduras y frutas, abuso en el consumo de alcohol, drogas y tabaquismo. Otros factores de riesgo que precipitan la aparición de HAS en individuos mayores de 30 años son: uso de medicamentos (vasoconstrictores, antihipertensivos, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos [AINE]), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), síndrome cardiometabólico, entre otros<sup>1,2</sup>.

El aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas, tales como HAS, DM2, dislipidemias, obesidad, síndrome metabólico y aterosclerosis, entre otras, han permitido que estas entidades patológicas hayan superado la prevalencia de enfermedades transmisibles, y dentro de estas, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa mundial de morbilidad-mortalidad en el adulto<sup>7,8</sup>. La HAS forma parte de las enfermedades crónicas y degenerativas (ECNT). La prevención y el control de estas debe ser una prioridad para el sector de la salud. Las ECNT producen efecto social creciente, afectan a individuos en edades productivas y representan costos elevados para el sector salud, contribuyendo a la acentuación de la pobreza<sup>9</sup>.

La enfermedad renal hipertensiva (ERH) es una complicación de la HAS, que afecta principalmente a la microvasculatura preglomerular; esta entidad tiene relación directa con la edad<sup>10</sup>. Además de las cifras tensionales, existen otros factores de riesgo para ERH como son: DM2, aterosclerosis, ingesta crónica de AINE y raza negra. El incremento del riesgo puede persistir incluso si se controlan las cifras tensionales. También se ha relacionado con alteraciones de tipo metabólico: dislipidemias, resistencia a la insulina, hiperuricemia y sensibilidad a la sal. En ausencia de otros factores de riesgo, la progresión es lenta y solo pocos pacientes desarrollan enfermedad renal progresiva<sup>11</sup>. En la ERH, la HAS es la que causa la enfermedad renal, y no al revés<sup>12</sup>. Usualmente, el daño hipertensivo a la vasculatura y al parénquima renal es paulatino, crónico, evolutivo y silencioso; permanece asintomático hasta que aparece la insuficiencia renal<sup>6</sup>. En las paredes de las pequeñas arterias y arteriolas se acumula un material hialino que genera que estas se engrosen y la luz del vaso se reduzca, originando arteriosclerosis hialina<sup>13</sup>. Lo anterior provoca isquemia, con subsecuente atrofia tubular renal, fibrosis intersticial, alteraciones glomerulares, esclerosis glomerular<sup>14</sup>. El paciente comienza a retener urea, ácido úrico y creatinina en el plasma<sup>11</sup>. En la fase avanzada de la ERH aparece el síndrome urémico con retención de urea, creatinina, hipercaliemia, anemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, proteinuria y edema, que puede generar anasarca<sup>15-18</sup>.

La enfermedad renal hipertensiva constituye un importante problema de salud pública, ya que representa la segunda causa de demanda de tratamiento sustitutivo renal, después de la nefropatía diabética, aportando anualmente entre un 18-25% de los casos. El objetivo del presente artículo es analizar y caracterizar el comportamiento y la tendencia de mortalidad

secundaria a ERH en la República Mexicana por edad, sexo y regiones geográficas entre 1998 a 2009.

## Materiales y métodos

### Diseño de estudio

El presente es un estudio longitudinal que comprende los casos de muerte secundaria a ERH, correspondientes a los siguientes códigos: I120 Enfermedad renal hipertensiva con insuficiencia renal, I129 Enfermedad renal hipertensiva sin insuficiencia renal, I130 Enfermedad cardiorenal hipertensiva con insuficiencia cardíaca (congestiva), I131 Enfermedad cardiorenal hipertensiva con insuficiencia renal, I132 Enfermedad cardiorenal hipertensiva con insuficiencia cardíaca y renal (congestivas) y I139 Enfermedad cardiorenal hipertensiva no especificada, de la clasificación internacional de enfermedades en su décima versión (CIE 10), con los que se analizaron las tendencias de mortalidad ocurrida entre los años 1998-2009.

### Población

Personas residentes en la República Mexicana que fallecieron en el periodo comprendido entre 1998 y 2009, y que fueron registrados en las estadísticas vitales nacionales.

### Fuentes

Bases de datos de mortalidad provenientes de los registros de certificados de defunción que conforman las estadísticas vitales de la República Mexicana, la cual fue suministrada por el INEGI, a través del departamento de Geografía Médica del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP).

### Variables

Se analizaron las variables contenidas en las bases de datos provenientes del registro de los certificados de defunción, como edad, sexo, estado civil, ocupación, escolaridad, derechohabencia, lugar de residencia y antecedente de atención médica. Además, variables relacionadas con el lugar y la fecha de la defunción.

### Plan de análisis

Se hizo un análisis exploratorio de la base de datos, lo cual permitió describir las frecuencias absolutas y

relativas de las variables reportadas, y determinar si había diferencias por sexo, asumiendo un valor de  $p < 0.05$ . Se calcularon las tasas generales, específicas y estandarizada (usando como población estándar la población promedio de la OMS entre 2000 y 2025) y específica (por grupos quinquenales de edad y sexo)<sup>19</sup> de incidencia de la ERH anual desde 1998 hasta 2009.

Para analizar el comportamiento de la mortalidad por estados de la República Mexicana, durante el periodo de estudio también se estimaron tasas estandarizadas con el método indirecto (REM), que corresponde a la relación entre el número observado y esperado de muertes de una enfermedad, generalmente expresado como porcentaje. La REM se estima de la siguiente manera:

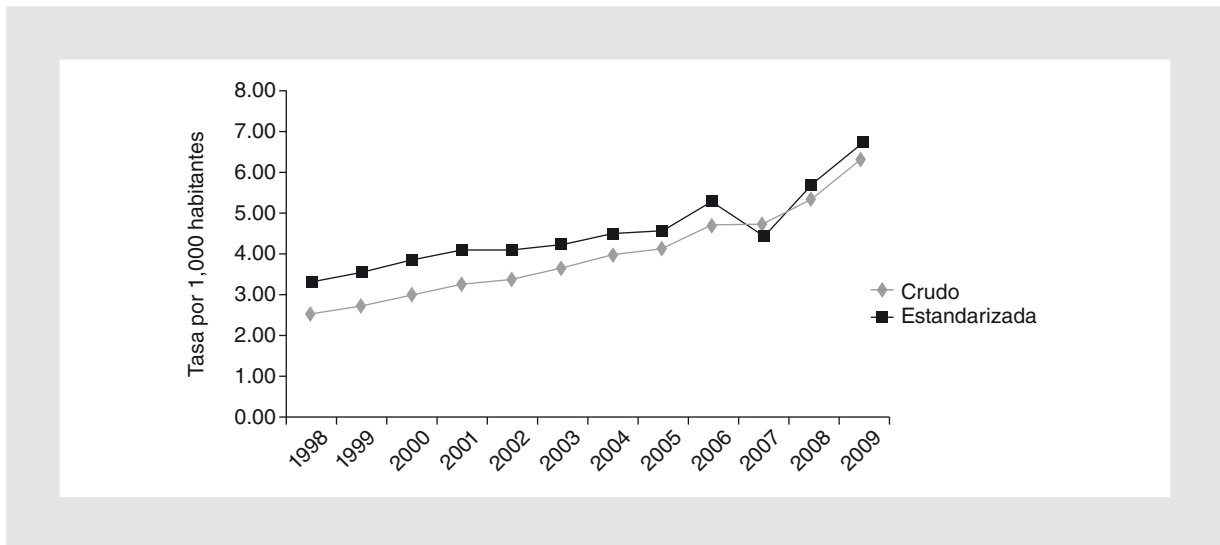
$$REM = \frac{\text{número observado de defunciones}}{\text{número esperado de defunciones} \times 100}$$

Para cada REM se calcularon intervalos de confianza (IC) al 95%. Los anteriores resultados se georreferenciaron, para lo cual se empleó la división empleada por la ENSANUT 2006<sup>20</sup>, quedando cuatro regiones:

- Zona centro (Aguascalientes, Durango, Guanajuato, Colima, Jalisco, Nayarit, Michoacán, San Luis Potosí, Zacatecas).
- Zona centro occidental (Distrito Federal, Estado de México, Hidalgo, Morelos, Tlaxcala, Puebla y Querétaro).
- Zona norte (Baja California, Baja California Sur, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, Sinaloa, Sonora).
- Zona sureste (Guerrero, Oaxaca, Campeche, Yucatán, Tabasco, Veracruz, Quintana Roo, Chiapas).

Cada una de las REM se calculó por entidad federativa, y de acuerdo a su resultado y al IC se estimaron los posibles riesgos de la siguiente forma: riesgo bajo, si el límite superior del IC estaba por debajo de 100; si el IC sobrepasa 100, la entidad federativa era considerada como de riesgo intermedio, y si el límite inferior del IC era mayor a 100 se consideraba a la entidad federativa como de riesgo alto. Estos resultados se georreferenciaron en un mapa con los estados del país.

Finalmente, se estimaron años de vida potencialmente perdidos (AVPP) por sexo, calculados a partir de la esperanza de vida promedio para cada año según las estimaciones de INEGI. Para el cálculo de las tasas se recurrió a las proyecciones de Consejo Nacional de Población (CONAPO)<sup>21</sup>, de cada uno de los años objeto de estudio (1998/2009). Todos los análisis se realizaron empleando Excel y Stata versión 10.1



**Figura 1.** Tasas de mortalidad cruda y ajustada de ERH. México 1998-2009.

## Aspectos éticos

La presente investigación fue aprobada por el comité de ética y de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), y por la división de estudios de posgrados e investigación del departamento de urgencias médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de México.

## Resultados

Entre 1998 y 2009 se registraron en la República Mexicana 48,823 muertes por ERH. Para estos años, la tasa de mortalidad, tanto cruda como estandarizada, se ha incrementado significativamente desde 3.35/100,000 a 6.74/100,000 habitantes ( $p < 0.01$ ). No obstante, se observó una subestimación sistemática de las tasas estandarizadas, respecto a las crudas, la cual en los primeros años llegó a ser hasta del 33% y en los últimos años fue del 7% (Fig. 1).

De las muertes atribuidas a ERH, el 48.3% correspondió a hombres, el 51.6% fueron mujeres y no se tuvo información del sexo del 0.1%. En la tabla 1 se observa la distribución de las principales características en las personas que fallecieron por ERH durante el periodo en mención. El promedio de edad para los hombres fue de 65.9 años (desviación estándar [DS]  $\pm 18.2$ ), mientras que para mujeres fue de 68.7 (DS  $\pm 17.5$ ), con diferencias significativas por sexo ( $p < 0.0001$ ). También hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres con relación a la ocupación, escolaridad y estado civil ( $p < 0.001$ ). Más del 90%, tanto de hombres

como de mujeres, recibieron atención médica y en mayor proporción tenían derechohabencia al IMSS.

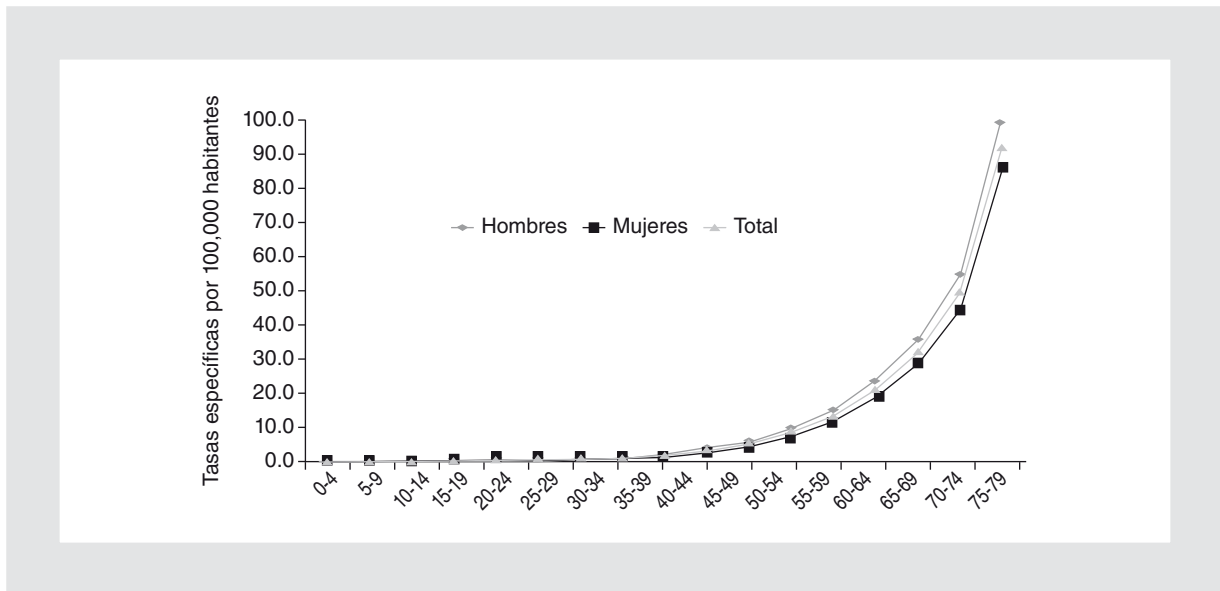
La ERH es un evento que afecta principalmente a los grupos de edad media a edades mayores de la vida. En la figura 2 se observa el notable incremento exponencial de este proceso patológico, tanto para hombres como para mujeres, desde el grupo de edad de los 50 a los 54 años de edad. La tasa promedio de mortalidad se ubica alrededor de los 50 años de edad (3.9/100,000 para hombres y 3.7/100,000 para mujeres), a partir de ese quinquenio (50-54 años) existe un incremento progresivo que llega a ser cercano a 100/100,000 en la personas mayores de 80 años de edad. Si asumimos que la esperanza de vida de los mexicanos es de 75 años, alrededor de 77 años en mujeres y 73 años en hombres, existen grupos de edad en los cuales este evento genera cargas y costos a los servicios de salud entre el proceso de atención ambulatoria, canalización a especialistas, atención de urgencias, hospitalización y soportes de terapia renal específica (diálisis peritoneal o hemodiálisis).

En cuanto al comportamiento de la mortalidad por estados y regiones, durante el periodo de estudio, a través de las tasas estandarizadas de mortalidad, con el método indirecto de estandarización (REM) se obtuvo lo siguiente: de acuerdo a la división empleada por la ENSANUT 2006, se evidenció que algunos de los estados de la zona centro (Colima, Jalisco, Aguascalientes y Guanajuato) y centro occidental (Distrito Federal, Estado de México y Morelos) tenían el mayor riesgo de mortalidad secundaria a ERH (según las REM) al interior de la República Mexicana. Las zonas norte

Tabla 1. Características de las personas fallecidas por ERH entre 1998-2009

Característica	Hombre		Mujer		Valor p
	Media	DS	Media	DS	
<b>Edad</b>	65.92	18.24	68.71	17.51	< 0.0001
<b>Ocupación</b>	n	%	n	%	< 0.0001
No trabaja	8,360	35.51	20,407	93.48	
Profesionista	705	2.99	213	0.98	
Técnico	428	1.82	76	0.35	
Comerciante	7,909	33.6	789	3.61	
Agricultor/sector agropecuario	5,382	22.86	76	0.35	
No específica	758	3.22	270	1.24	
<b>Escolaridad</b>					< 0.001
Sin escolaridad	3,589	15.25	5,417	24.81	
Primaria	13,500	57.34	11,825	54.17	
Secundaria	2,659	11.29	2,282	10.45	
Bachillerato/preparatoria	1,417	6.02	925	4.24	
Profesional	1,632	6.93	809	3.71	
Menor de 6 años	178	0.76	92	0.42	
No específica	567	2.41	481	2.20	
<b>Estado civil</b>					0.001
Soltero	2,952	12.54	2,880	13.19	
Casado/unión libre	8,798	37.37	9,582	43.89	
Divorciado/separado	10,153	43.13	5,249	24.04	
Viudo	1,450	6.16	3,942	18.06	
Menores de 12 años	65	0.28	50	0.23	
No especificado	124	0.53	128	0.59	
<b>Asistencia médica</b>					0.281
Sí	22,092	93.84	20,529	94.04	
No	1,060	4.50	922	4.22	
No específica	390	1.66	380	1.74	
<b>Derechohabencia</b>					0.0001
Ninguna	5,872	24.94	6,554	30.02	
IMSS	13,175	55.96	11,131	50.99	
ISSSTE	2,198	9.34	2,165	9.92	
Seguro popular	1,010	4.29	898	4.11	
Otro	777	3.30	524	2.40	
No especificado	510	2.17	559	2.56	

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado



**Figura 2.** Comportamiento de la mortalidad por ERH por grupos quinquenales. México 1998-2009.

y sur presentaron menores riesgos de mortalidad para este evento, demostrando que existen diferencias regionales y estatales a lo largo y ancho del país (Fig. 3).

Con relación a los resultados de los AVPP ocasionados por la ERH en México, se obtuvo la información observada en la figura 4. Existe un incremento progresivo y constante por sexo. En los hombres fue de 3.8 veces y en las mujeres de 2.5 veces para el periodo de estudio. En los primeros años, los AVPP eran más atribuidos a mujeres; no obstante, para los últimos años el incremento ha generado que estas cifras en hombres sean muy similares a las de las mujeres.

## Discusión

La enfermedad renal crónica es reconocida como un problema de salud mundial que ha aumentado en los últimos años como complicación de enfermedades cronicodegenerativas<sup>22,23</sup>. Existe evidencia que esta puede detectarse mediante pruebas de laboratorio accesibles y que el tratamiento puede prevenir o retardar las complicaciones del descenso de la función renal. Se ha observado que el control de la HAS y de factores asociados, como obesidad, mejora la evolución y el pronóstico en quienes padecen ERH<sup>24</sup>. Mantener cifras de tensión arterial controladas, como lo recomienda la OMS, disminuye el riesgo de presentar ERH<sup>25</sup>.

Según los resultados de la presente investigación, la mayoría de personas con ERH contaron con atención médica durante su evolución, y tenían antecedentes de seguridad social a través del IMSS, lo que

sugiere la necesidad de mejorar los procesos de detección y atención oportuna para evitar el gran impacto económico que este proceso patológico genera. Ocupa el segundo lugar, solo superada por las complicaciones derivadas de la diabetes *mellitus*<sup>13</sup>.

En cuanto a la distribución geográfica, se observa que la ERH se concentra en estados del centro del país, donde exista alta densidad poblacional y desarrollo industrial; se evidencia que los estados de la zona centro (Colima, Jalisco, Aguascalientes y Guanajuato) y centro occidental (Distrito Federal, Estado de México y Morelos) tienen el mayor riesgo de mortalidad secundaria a ERH (según las REM) al interior de la República Mexicana. No obstante, esta situación debe analizarse detalladamente, pues puede ser producto de procesos de sobrevigilancia médica<sup>26,27</sup>, al ser estados ubicados en la zona del país donde hay mayor volumen de profesionales que detectan, notifican y registran este grupo de eventos, respecto a otros estados de la República Mexicana (como Chiapas o Tabasco, del sureste), donde hay otros que no realizan estos procesos. También es importante resaltar que los estados de Jalisco y Morelos han participado en las comparaciones internacionales del *Renal Data System*<sup>28</sup>, lo cual genera que los reportes y registros se realicen con más detalle que en otros estados del país (Tabla 2).

Como muchos eventos crónicos degenerativos, la ERH tiene una relación directa con la edad<sup>18</sup>, lo cual se observa en el presente estudio, donde se encuentra una incidencia progresiva desde los 55 años y una



Figura 3. Mortalidad estandarizada por enfermedad renal hipertensiva. México 1998-2009.

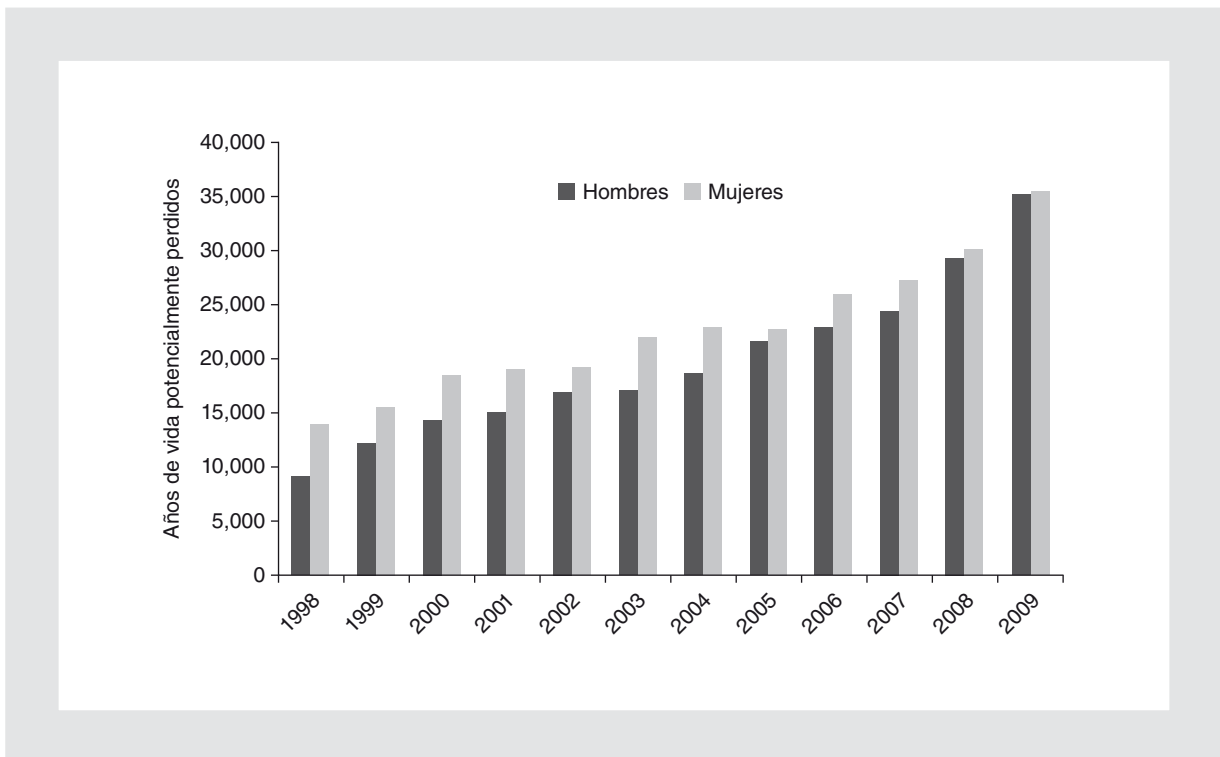


Figura 4. Tendencia de años de vida potencialmente perdidos de ERH en la República Mexicana 1998-2009.

**Tabla 2. Distribución de la REM para ERH por estados de la República Mexicana. 1998-2009**

Entidad federativa	REM	LI	LS
Aguascalientes	140.1	129.7	150.6
Baja California Norte	81.6	76.7	86.6
Baja California Sur	101.7	88.7	114.7
Campeche	54.3	46.6	62.0
Chiapas	73.0	69.3	76.8
Chihuahua	17.8	15.7	19.9
Coahuila	68.9	64.1	73.6
Colima	522.4	494.8	550.0
Distrito Federal	163.5	159.6	167.4
Durango	93.3	86.2	100.4
Guanajuato	112.2	107.9	116.5
Guerrero	64.8	60.7	68.9
Hidalgo	81.6	76.3	86.9
Jalisco	117.3	113.5	121.1
Estado do de México	108.7	106.2	111.3
Michoacán	96.9	92.4	101.3
Morelos	111.1	103.6	118.7
Nayarit	100.1	90.8	109.3
Nuevo León	99.5	95.1	103.9
Oaxaca	88.8	84.3	93.3
Puebla	97.8	93.9	101.7
Querétaro	93.1	86.1	100.0
Quintana Roo	34.5	29.4	39.7
San Luis Potosí	80.4	75.2	85.6
Sinaloa	84.7	79.6	89.8
Sonora	93.9	88.2	99.6
Tabasco	76.5	70.9	82.1
Tamaulipas	88.4	83.5	93.3
Tlaxcala	95.6	87.0	104.2
Veracruz	98.3	95.0	101.7
Yucatán	55.3	50.3	60.3
Zacatecas	84.3	77.2	91.3

LI: límite inferior; LS: límite superior.

baja incidencia en los primeros años de vida. En este sentido, es importante resaltar que los AVPP estimados muestran un ascenso considerable durante el periodo de estudio. Los AVPP, al igual que los años de vida saludables perdidos por discapacidad (AVISAS)<sup>29,30</sup>,

son estimaciones que se incrementan en la medida que se aumenta la esperanza de vida y se envejece la población; no obstante, el incremento aquí observado no solo se explica por esta situación (aumento de la esperanza de vida), sino que probablemente esté relacionado con mayor sensibilización, en los últimos años, del personal de salud que rellena los certificados de defunción para registrar estos eventos patológicos, y del personal que realiza los procesos de reasignación y codificación final de la causa básica de la muerte implementadas por el INEGI con la orientación y desarrollos del Centro Mexicano para la Clasificación de Enfermedades (CEMECE)<sup>31</sup>, además de los procesos de vigilancia médica previamente descritos<sup>26,27</sup>.

En una investigación de ERH realizada en Cuba, se reportó que el grupo más afectado por la enfermedad fue el de los hombres, mientras en el presente estudio se encontró que fue el de las mujeres. En Chile, de acuerdo a la Encuesta nacional de salud de 2003, encontraron, de forma similar al presente estudio, un incremento de la ERH después de los 45 años, con mayor prevalencia después de los 65 años de edad<sup>32</sup>.

Las enfermedades crónicas y degenerativas, y sus complicaciones micro- y macrovasculares, son un problema complejo que no está resuelto ni en vías de solución. Actualmente, son un reto importante para el personal médico, los sistemas de salud y la sociedad en general. Este reto implica incorporar avances científicos que permitan conocer, detectar y modificar de forma más conveniente los mecanismos del proceso hipertensivo, brindando asistencia oportuna a los pacientes hipertensos para minimizar las complicaciones micro- y macrovasculares, y controlar la evolución epidemiológica y económica de dichas enfermedades. El futuro de estas enfermedades pasa por la conjunción de equipos humanos, alianzas institucionales y abordajes múltiples<sup>33</sup>.

## Conclusiones

Lo anterior debe motivar a tomar medidas en programas de salud y unificación de criterios en valores de la presión arterial, debiendo de implementar campañas de prevención y control de la ERH en varios niveles<sup>23,34</sup>.

- En los profesionales de la salud, motivando la detección precoz de hipertensión arterial en población con factores de riesgo.
- En los pacientes portadores de la misma, mantener cifras arteriales en parámetros normales que no precipiten un daño renal a medio y largo plazo.



- Generar, desde los servicios de salud, estrategias costo-efectivas para monitorear de forma continua el estado renal mediante estudios de laboratorio que verifiquen los valores serológicos de creatinina y detecciones de microalbuminuria. Algunos autores también plantean que los tratamientos que se instauren para el control de la HAS deben tener en cuenta las características individuales, la coexistencia de factores de riesgo, aspectos culturales y socioeconómicos, como el costo de los medicamentos y la cobertura de seguros, asociados tanto a la adhesión de intervenciones farmacológicas como no farmacológicas<sup>35</sup>. Con seguridad, estas acciones ayudarán a disminuir la prevalencia de ERH y controlar el exceso de costos que se ha generado por el manejo y tratamiento de la misma.

## Bibliografía

1. Guías clínicas para la detección, prevención, diagnóstico y tratamiento de hipertensión arterial sistémica en México. Comité institucional de expertos en hipertensión arterial sistémica, (CIE/HTAS-INCIICH). Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez». Secretaría de Salud. 2008;78(Supl. 2):5-57.
2. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial.
3. Secretaría de Salud e Instituto Nacional de Salud Pública. Hipertensión arterial sistémica. Boletín informativo. Octubre de 2006.
4. Lomelí C, Rosas M, Mendoza-González C. Hipertensión arterial sistémica en el niño y adolescente. Arch Cardiol Méx. 2008;78(2):82-93.
5. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. JAMA. 2003;290:199-206.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC 7 Report. JAMA. 2003;289:2560-72.
7. Elliott W. Hipertensión sistémica. Curr Probl Cardiol. 2007;32(4):201-59.
8. Schoolwerth AC, Engelgau MM, Hostetter TH, et al. Chronic kidney disease: A public health problem that needs a public health action plan. Prev Chronic Dis. 2006;3(2):1-6.
9. Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara A, et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. Salud Publica Mex. 2008;50:419-27.
10. Escuela de Medicina de Tegucigalpa. Perfil clínico epidemiológico y frecuencia de nefropatía en pacientes con hipertensión arterial atendidos en el Hospital Escuela en 2006/2007. Rev Médica de Posgrados de Medicina UNAH. 2008;11(2):146-9.
11. Redon J, Ruilope L. Microalbuminuria as an intermediate endpoint in essential hypertension: evidence is coming. J Hypertens. 2004;22:1679-81.
12. Marín R, Gorostidi M, Pobes A. Hipertensión arterial y enfermedad vascular renal: nefroangioesclerosis. Nefrología. 2002;22(1):36-45.
13. Vázquez A, Álvarez R, Cruz N. La hipertensión arterial como causa de enfermedad renal crónica mediante estudios de protocolos de necropsia. Clin Invest Arterioscl. 2009;21(1):17-22.
14. Redón J, Cea-Calvo L, Lozano J. Kidney function and cardiovascular disease in the hypertensive population: the ERIC-HTA study. J Hypertens. 2006;24(4):663-9.
15. Gil P. Cardio-renal insufficiency: the search for management strategies. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2005;14:442-7.
16. Sánchez R, Ayala M, Baglivo H. Latin American guidelines on hypertension. J Hypertens. 2009;27(5):905-22.
17. Mendoza-González C, Rosas M, Lomelí EC, et al. Prevención y tratamiento de la hipertensión arterial sistémica en el paciente con enfermedad arterial coronaria. Arch Cardiol Méx. 2008;78(2):58-73.
18. Bakris G, Ritz E. The message for world kidney day 2009: Hypertension and kidney disease: A marriage that should be prevented. Arch Iranian Med. 2009;12(1):102-5.
19. World Health Organization. Age standardization of rates: A new WHO standard. GPE Discussion Paper Series N.º 31. Ginebra: WHO, 2000.
20. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (Ensanut). Resultados por Entidad Federativa. Disponible en: [www.insp.mx/encuesta-nacional-salud-y-nutricion-2006.html](http://www.insp.mx/encuesta-nacional-salud-y-nutricion-2006.html). Revisado en mayo de 2011.
21. Consejo Nacional de Población (CONAPO). Proyecciones de población para México. 1995-2020. Disponible en: [www.conapo.gob.mx](http://www.conapo.gob.mx). Revisado en junio de 2010.
22. Gómez R. Prevalencia de la enfermedad renal crónica determinada mediante la aplicación de ecuaciones predictivas en personas hipertensas atendidas en atención primaria. Rev Esp Salud Pública. 2009;83(3):463-9.
23. Levey A, Atkins R, Coresh J, et al. Enfermedad renal crónica como problema global en salud pública: Abordajes e iniciativas – Propuesta de la Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney International. 2007;(3):232-45.
24. Agnani S, Vachharajani VT, Gupta R, Atray NK, Vachharajani TJ. Does treating obesity stabilize chronic kidney disease. Nephrology. 2005;15:6-7.
25. Ruzicka M, Culleton B, Tobe SW. Treatment of hypertension in patients with nondiabetic chronic kidney disease. Can J Cardiol. 2007;23(7):595-601.
26. Szklo M, Nieto J. Epidemiología intermedia. Maryland: Aspen Publication; 2000.
27. Hernández M, Garrido F, Salazar E, Segas. En: Hernández-Ávila. Epidemiología: Diseño y análisis de estudios. México: Edit. Médica Panamericana; 2007. p. 253-68.
28. U.S. Renal Data System 2010. Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. International Comparisons. American Journal of Kidney Diseases. Disponible en: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0272-6386/PIIS0272638610015544.pdf>. Revisado en agosto de 2012.
29. Organización Panamericana de la Salud. Medición de la Salud y la Enfermedad. En: Epidemiología Básica. 2.ª ed. 2009. Disponible en: [http://publications.paho.org/spanish/PC+629+Cap\\_2.pdf](http://publications.paho.org/spanish/PC+629+Cap_2.pdf)
30. World Health Organization. The Global Burden of Disease concept. Disponible en: [http://www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/publications/en/9241546204chap3.pdf](http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/en/9241546204chap3.pdf)
31. Dirección General de Información en Salud y Centro Mexicano para la Clasificación de Enfermedades. CEMECE. Guía para el llenado de los certificados de defunción y muerte fetal. México. 2007.
32. Mezzano S, Aros C. Chronic kidney disease: classification, mechanisms of progression and strategies for renoprotection. Rev Med Chile. 2005;133:338-48.
33. Díez J, Laviades C. Los retos de la hipertensión arterial en el siglo XXI. Nefrología. 1999;19:487-91.
34. Goldstein C, Hebert PL, Sisk JE, McLaughlin MA, Horowitz CR, McGinn TG. Hypertension management in minority communities: a clinician survey. J Gen Intern Med. 2007; 23(1):81-6.
35. Martins D, Agodoa L, Norris K. Chronic kidney disease in disadvantaged populations. Int J Nephrol. 2012;12:1-6.

## Factores asociados al estado nutricional de yodo en preescolares del estado de Hidalgo, México

Guadalupe López Rodríguez<sup>1\*</sup>, Marcos Galván<sup>1</sup>, Isabela Silva Maldonado<sup>2</sup> y Michel Chávez Dossetti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Área Académica de Nutrición, Centro de Investigación Interdisciplinario en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; <sup>2</sup>Hospital del Niño DIF-Hidalgo

### Resumen

**Introducción:** La deficiencia de yodo (DI) es un problema de salud pública en muchos países en desarrollo, y las mujeres embarazadas y los niños son la población más susceptible. **Objetivo:** Evaluar la asociación del estado de nutrición de yodo con el clima, disponibilidad de yodo en sal y grado de marginación social en preescolares del estado de Hidalgo, México. **Métodos:** Estudio transversal en 1,333 niños < 5 años a quienes se les cuantificó yoduria y yodo en la sal; en sus localidades se registró la humedad ambiental, el tipo de localidad y el grado de marginación. **Resultados:** El 24.5% de los niños registró yodurias < 100 µg/l, y el 28.6% de las muestras de sal contenían < 20 ppm de yodo; las yodurias en niños de climas húmedos fue menor (209.09 ± 6.8 µg/l) que en climas secos (274.7 ± 5.86 µg/l) ( $p < 0.05$ ); el contenido de yodo en la sal de niños que habitaban localidades con altos grados de marginación fue menor que con marginación muy baja (23.5 ± 1.2, 32.9 ± 2.7, respectivamente;  $p < 0.01$ ). **Conclusiones:** La humedad ambiental y el grado de marginación social de las localidades se asociaron con un menor contenido de yodo en la sal y de yoduria en los niños evaluados.

**PALABRAS CLAVE:** Deficiencia de yodo. Preescolares. Yoduria. Marginación social.

### Abstract

**Background:** Iodine deficiency is a public health problem in many developing countries where pregnant women and children are the more susceptible populations. **Objective:** To evaluate the association of iodine nutritional status with the weather, availability of iodine in salt, and degree of social exclusion in preschool children of the state of Hidalgo, Mexico. **Methods:** Cross-sectional study in 1,333 children < 5 years; in these, urinary iodine and iodine in the salt was measured, and annual average of humidity, type of location and degree of social marginalization in the localities where they lived was recorded. **Results:** 24.5% of children evaluated had < 100 µg/l of urinary iodine excretion, and 28.6% of salt samples contained < 20 ppm of iodine; iodine urine average of wet weather children was lower (209.09 ± 6.8 µg/l) than in dry climates (274.7 ± 5.86 µg/l;  $p < 0.05$ ); the iodine content of salt in children living communities with high levels of marginalization was less than with low marginalization (23.5 ± 1.2 and 32.9 ± 2.7 ppm, respectively;  $p < 0.01$ ). **Conclusions:** The humidity and the degree of social marginalization of the locations were associated with lower iodine content of salt and urinary iodine in children evaluated.

**KEY WORDS:** Iodine deficiency. Preschool. Urinary iodine. Social marginalization.

### Correspondencia:

\*Guadalupe López Rodríguez  
Instituto de Ciencias de la Salud  
Laboratorio de Nutrición Molecular  
C.P. 42162, San Agustín Tlaxiaca, Hgo.  
E-mail: glopez@uaeh.edu.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 12-11-2012

Fecha de aceptación: 20-02-2013

## Introducción

Las enfermedades asociadas a las deficiencias de yodo (EDI) continúan siendo un problema de salud pública en muchos países en desarrollo<sup>1</sup>, pues alrededor del mundo dos billones de personas tienen DI<sup>2</sup>, y el 29.8% de los niños en edad escolar presentan una ingesta insuficiente del nutriente<sup>3</sup>. El cretinismo, el bocio y el retardo en el crecimiento son las manifestaciones clínicas más importantes de las EDI, las cuales son ocasionadas por una limitada síntesis de hormona tiroidea, lo que produce también retraso mental y un limitado desempeño académico<sup>4</sup>. En el mundo, la yodación de sal sigue siendo la estrategia más eficaz para combatir la DI en humanos; a pesar de que en México existe un programa de yodación de sal para consumo humano y animal desde 1993 (NOM-040-SSA1-1993), las EDI no se han erradicado en algunas poblaciones vulnerables.

Un estudio realizado en el año 2000 reportó que la prevalencia de niños mexicanos de 6-12 años (escolares) con una excreción urinaria de yodo (yoduria) < 50 µg/l era del 14.3%, que el 20.4% de los niños evaluados tenía bocio y el 25.7% de la sal que consumían contenía < 15 ppm de yodo<sup>5</sup>. Se han descrito altas prevalencias de DI en niños tarahumaras<sup>6</sup> y en habitantes de Arandas, Jalisco<sup>7</sup>. El estado de Hidalgo es una zona endémica de DI, pues en 2001 se informó de una prevalencia de yoduria < 100 µg/l en el 15.7% de niños escolares residentes de albergues indígenas del estado<sup>8</sup>; en tres zonas del estado de Hidalgo se detectó bocio en el 10.5% de los niños escolares, y en el 22% se registraron yodurias < 100 µg/l (zona de la Huasteca, 32%; Pachuca, 24%, y el Valle del Mezquital, 9%)<sup>9</sup>.

En humanos, las EDI son causadas por una ingesta insuficiente de yodo en la dieta que no permite cubrir el requerimiento diario; los factores condicionantes de la DI en poblaciones donde existe un programa de yodación de la sal pueden estar relacionados con factores ambientales y económicos de las familias, las condiciones propias del manejo y conservación de la sal; además, con el bajo consumo de alimentos que son fuente natural de yodo como los pescados frescos, carne, leche y el agua<sup>10</sup>. El contenido de yodo en los alimentos depende de la cantidad de este nutriente en el hábitat de donde proviene el alimento: la cantidad de yodo en alimentos de origen marino está relacionada con el yodo disuelto en el agua, y en alimentos de origen vegetal con el yodo presente en la

tierra donde se cultivan<sup>11</sup>; los iones yoduro en el agua de mar se oxidan a yodo elemental, el cual se volatiliza a la atmósfera y regresa al suelo por la lluvia, completando así el ciclo. Sin embargo, el ciclo del yodo en muchas regiones es lento e incompleto, dejando los suelos y el agua potable con bajas concentraciones de yodo<sup>12,13</sup>, lo cual puede afectar a las poblaciones que no tienen acceso a otras fuentes de yodo. Por otra parte, la desnutrición<sup>14</sup> en los niños, así como un bajo nivel socioeconómico de las familias, se han relacionado con DI<sup>15</sup>.

La información sobre la situación del yodo en preescolares mexicanos es escasa, y poco se ha descrito sobre su relación con condicionantes ambientales y económicos. El propósito de este trabajo fue evaluar la asociación del estado de nutrición del yodo con el clima, la disponibilidad de yodo en sal y el grado de marginación social en preescolares del estado de Hidalgo, México.

## Metodología

Estudio descriptivo transversal y analítico realizado en una muestra representativa de niños de seis meses a cinco años de edad participantes en la Encuesta Estatal de Nutrición Hidalgo 2003. Para efectos del presente estudio se calculó un tamaño de muestra considerando una prevalencia de yoduria (< 100 µg/l) de 10% para área rural y 5% para área urbana, con una diferencia del 5%, nivel de significancia de 0.05 y poder del 90%; resultando en 582 preescolares del área rural y 582 del área urbana. Los niños fueron seleccionados de las familias que en el momento del estudio residían en las viviendas ubicadas en localidades urbanas y rurales de los 84 municipios del estado de Hidalgo. El diseño de la muestra fue estratificado, por conglomerados y bietápico: estratificado porque las unidades de selección se clasificaron de acuerdo con su ubicación geográfica (cinco regiones); por conglomerados porque se seleccionaron unidades primarias de muestreo (UPM) conformadas por grupos de manzanas (urbanas) o localidades (rurales) que contenían en su interior conjunto de unidades de observación; y bietápico porque se llevó a cabo en dos etapas de selección, la primera correspondió a las UPM y la segunda a los sujetos en estudio. Se seleccionaron aleatoriamente 159 UPM de 56 municipios del estado de Hidalgo, de las cuales se elaboraron listados y croquis con la ubicación de las viviendas mediante un recorrido sistemático, resultando en un marco muestral de 42,365 viviendas con niños < 5 años,

los cuales fueron seleccionados aleatoriamente según el tipo de localidad (urbana o rural), proporcional al número de las UPM seleccionadas y proporcional a la distribución según sexo. Los padres o tutores de los niños evaluados firmaron un consentimiento informado. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Secretaría de Salud del Estado de Hidalgo, México.

Personal entrenado y estandarizado midió el peso corporal y la longitud o talla de los niños; en menores de 24 meses se midió la longitud en decúbito dorsal con infantómetros con precisión de 1 mm (SECA, modelo 770) y se pesaron en básculas pediátricas con precisión de 0.1 kg (SECA, modelo 776). El peso de los niños de 24 a 59 meses se determinó con el uso de básculas con precisión de 0.10 kg (SECA, modelo 286) y la talla fue medida con el sujeto de pie utilizando estadiómetro portátil con precisión de 1 mm (SECA, modelo 208). Estos datos se utilizaron para calcular el índice de masa corporal (IMC) (peso  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) y el puntaje Z del indicador talla/edad (T/E) utilizando la referencia de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2007<sup>16</sup>. En las viviendas de los niños seleccionados el personal de enfermería tomó directamente del depósito, salero o bolsa, una muestra de 30 g de la sal que estuvieran utilizando en ese momento las familias para preparar o adicionar sus alimentos; las muestras fueron depositadas en una bolsa de polipropileno con sellado hermético; en todos los casos se registró la marca o tipo de sal. De forma simultánea, se recolectaron 10 ml de una muestra casual de orina: en niños menores de 24 meses se utilizó una bolsa adhesiva perineal y en los niños de 24-59 meses fue por micción espontánea en un frasco recolector; todas las muestras fueron almacenadas en tubos Monovette® para orina, la cual fue almacenada a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis. Las muestras de orina fueron procesadas en el Laboratorio de Enfermedades no Infecciosas del Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica, donde se cuantificó la concentración de yodo en orina utilizando un método de digestión con persulfato de amonio<sup>17</sup>.

En el Laboratorio de Nutrición Molecular de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH) se cuantificó la concentración de yodo en sal utilizando un método semicuantitativo mediante la titulación con tiosulfato<sup>18</sup>, de acuerdo a la recomendación del Consejo Internacional para el Control de los Desordenes por Deficiencia de yodo (ICCIDD)<sup>19</sup>. Los promedios yodo en sal se presentan agrupados en cuatro categorías de acuerdo a la cantidad de yodo en la sal de

consumo familiar (CISCF):  $< 15\text{ ppm}$ ,  $15\text{-}19.99\text{ ppm}$ ,  $20\text{-}40\text{ ppm}$  y  $> 40\text{ ppm}$ . Las localidades se clasificaron en urbanas (poblaciones donde viven  $> 2,500$  habitantes) o rurales (poblaciones donde viven  $< 2,500$  habitantes) de acuerdo a los criterios establecidos por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI)<sup>20</sup>. El clima de las localidades se determinó con los informes geográficos del INEGI 2004, y se definieron tres tipos de clima de acuerdo a la precipitación promedio anual: húmedo ( $2,000\text{-}4,000\text{ mm}$ ), subhúmedo ( $1,000\text{-}2,000\text{ mm}$ ) y seco ( $300\text{-}600\text{ mm}$ )<sup>21,22</sup>. El grado de marginación de las localidades corresponde a los índices publicados por el Consejo Nacional de Población (CONAPO), el cual mide la intensidad global de la marginación socioeconómica considerando tres dimensiones estructurales de esta: la educación, la vivienda y los ingresos monetarios; clasificando el grado de marginación de acuerdo a los puntajes obtenidos en estos rubros como muy bajo ( $-3.38\text{-}-1.83$ ), bajo ( $-1.83\text{-}-1.32$ ), medio ( $-1.32\text{-}-0.8$ ), alto ( $-1.8\text{-}0.47$ ) y muy alto ( $0.47\text{-}3.05$ )<sup>23</sup>. En los niños evaluados la DI se consideró con una concentración de yoduria  $< 100\text{ }\mu\text{g}/\text{l}$ <sup>19</sup>.

Las prevalencias de las DI en sal y las yodurias fueron comparadas por prueba  $\chi^2$ , y la prueba de análisis de la varianza (ANOVA) fue utilizada para comparar diferencias entre grupos aplicando un post-test de Bonferroni; el valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. El análisis de los datos se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 10 (Chicago, IL, EE.UU.).

## Resultados

Se evaluaron 1,333 niños residentes de 56 municipios del estado de Hidalgo con edades de ocho meses a cuatro años y once meses, los cuales corresponden a 75 lactantes (6-18 meses), 466 preescolares tempranos (19-36 meses) y 792 preescolares tardíos (7-59 meses). Entre las categorías de CISCF no se observaron diferencias en edad o estado nutricional de acuerdo al indicador T/E y el IMC, pero sí en las proporciones de niños con exceso o déficit de yodo; en los niños con CISCF  $> 40\text{ ppm}$  se registraron el mayor número de yodurias  $> 300\text{ }\mu\text{g}/\text{l}$  (Tabla 1). Al evaluar la marca y tipo de sal que se consumía en ese momento en el hogar de los niños estudiados, se encontró que: el 28.6% de las muestras analizadas contenían  $< 20\text{ ppm}$  de yodo, la mayor parte de estas muestras provenían de sal comprada a granel en tiendas o mercados cercanos a su hogar (Tabla 2); en los niños que pertenecían al grupo con  $< 15\text{ ppm}$  de yodo

Tabla 1. Variables descriptivas y estado nutricional de yodo de acuerdo a las categorías de yodo en sal (Hidalgo, 2003)

Yodo en sal (ppm)	Edad (años)	Sexo		IMC (kg/m <sup>2</sup> )	T/E puntaje Z	Yoduria µg/l			
	Media ± DE	F	M	Media ± DE		%			
						< 100	100-299	≥ 300	
< 15	3.3 ± 0.99	122	140	16.4 ± 1.80	-0.99 ± 1.24	24.8	45.8	29.4	
15-19.9	3.2 ± 0.99	55	65	16.5 ± 1.97	-0.94 ± 1.18	23.3	46.7	30.0	
20-40	3.3 ± 1.01	400	391	16.4 ± 2.0	-0.90 ± 1.23	23.1	39.7	37.2	
> 40	3.3 ± 1.04	74	86	16.7 ± 1.85	-0.91 ± 1.27	19.4	35.0	45.6	
p*	0.59 <sup>†</sup>			0.66 <sup>†</sup>	0.76 <sup>†</sup>	0.67*	< 0.001*	< 0.001*	
Total	3.3 ± 1.01	651	682	16.5 ± 1.8		23.0	41.0	36.0	

\*Valor de probabilidad de la prueba  $\chi^2$ .<sup>†</sup>Valor de probabilidad para la prueba ANOVA.

F: Femenino; M: Masculino.

en sal, se registró el menor promedio de yoduria ( $228.6 \pm 9.2 \mu\text{g/l}$ ), y el promedio más alto se observó en el grupo con  $> 40$  ppm de yodo en la sal ( $271.0 \pm 11.9 \mu\text{g/l}$ ;  $p < 0.05$ ). La mediana de yoduria entre los grupos estudiados fue de 203 para los hogares que tenían  $< 15$  ppm de yodo en sal, de 195 para el grupo de 15-19.9 ppm, de 230 para las muestras de sal en un rango de 20-40 ppm y de 291.5 para muestras con  $> 40$  ppm.

En relación con el indicador de T/E, el estado nutricional de los niños no se asoció con las excreciones de yoduria o las cantidades de yodo en la sal; esto mismo se observó cuando se clasificaron los niños de acuerdo al tipo de localidad en donde residían (Tabla 3).

Se recabó información sobre el clima de las localidades donde habitaban los niños evaluados, así como el tipo de localidad a la que pertenecían: el 35.1% de los niños residían en localidades con clima húmedo, el 13.1% en subhúmedo y el 51.8% en clima seco; el 43.7% pertenecían a localidades urbanas y el 56.3% a rurales. En las localidades rurales se registraron diferencias en las concentraciones promedio de yodo en sal y de yoduria, siendo menores en climas húmedos y mayores en climas secos; el grado de marginación de las localidades rurales también determinó la cantidad de yodo en sal y la yoduria de los niños, entre mayor fue el grado de marginación menores cifras promedio de yodo fueron registradas, llegando a presentarse dife-

Tabla 2. Contenido de yodo (ppm) en la sal de consumo habitual de las familias del estado de Hidalgo, 2003

Marca	< 15		15-19.9		20-39.9		≥ 40		n
	n	%	n	%	n	%	n	%	
A granel	20	33.9	4	6.8	31	52.5	4	6.8	59
La Fina <sup>®</sup>	181	18.5	86	8.8	592	60.7	117	12.0	976
Oso Blanco <sup>®</sup>	36	24.5	19	12.9	68	46.3	24	16.3	147
El Cisne <sup>®</sup>	12	17.1	2	2.9	47	67.1	9	12.9	70
Otras	13	16.1	8	9.9	52	64.2	8	9.9	81
p*		0.02		< 0.01		< 0.01			< 0.01
Total	262	19.7	119	8.9	790	59.3	162	12.2	1,333

\*Valor de probabilidad para la prueba  $\chi^2$ .

Tabla 3. Distribución de las yodurias y yodo en sal por tipo de localidad y talla de los niños preescolares de Hidalgo, 2003

	Urbano	Rural	p	Talla baja	Talla normal	p
				Z T/E < -2	Z T/E ≥ -2	
<b>Yoduria (µg/l)</b>						
< 100	64.8 ± 50.0	55.13 ± 25.4	0.03	54.5 ± 26.3	57.0 ± 25.7	0.50
100-299	198.6 ± 61.3	191.9 ± 58.8	0.20	188.71 ± 60.5	196.3 ± 59.1	0.24
≥ 300	425.8 ± 69.4	420.8 ± 71.3	0.44	418.0 ± 67.3	424.6 ± 70.5	0.44
<b>Yodo en sal (ppm)</b>						
< 15	7.8 ± 5.3	10 ± 5.1	0.001	9.1 ± 5.3	8.9 ± 5.4	0.79
15-19.9	17.7 ± 1.1	17.7 ± 1.0	0.92	17.9 ± 1.1	17.7 ± 1.1	0.56
20-40	28.3 ± 5.3	27.9 ± 5.4	0.32	28.1 ± 5.5	28.1 ± 5.3	0.97
> 40	48.7 ± 8.7	49.9 ± 10.8	0.39	52.6 ± 12	48.7 ± 9.3	0.10

Los valores se presentan como medias ± desviación estándar.  
p = valor de probabilidad para la prueba t de Student.

rencias de  $-74.5 \mu\text{g/l}$  entre el grado de marginación muy alto en comparación con el bajo (Tabla 4). En los niños residentes de localidades urbanas, se observaron diferencias en los promedios de yodo en sal entre los tres distintos climas, pero no se registraron cambios en las concentraciones de yoduria; el grado de marginación de estas localidades no se relacionó con una menor cantidad de yodo en sal, ni tampoco se observaron cambios en las concentraciones de yoduria (Tabla 4).

La edad de los niños no fue un factor asociado a cambios en las concentraciones promedio de yoduria, ni se registraron diferencias relacionadas con la edad en la proporción de niños con DI en orina. La DI en los niños del estado de Hidalgo tuvo la siguiente distribución geográfica: el 52% de los niños con yoduria  $< 100 \mu\text{g/l}$  residían en localidades rurales y con climas húmedos, y el 60% de los niños con  $> 300 \mu\text{g/l}$  de yoduria vivían en localidades urbanas o rurales con climas secos, lo que nos indica que el porcentaje de humedad se relaciona tanto con la DI como con el exceso.

## Discusión

En México, la cantidad de yodo que debe adicionarse a la sal para consumo humano está normada de acuerdo a las recomendaciones establecidas por la OMS<sup>19</sup>; sin embargo, nuestros resultados mostraron que el contenido de yodo en la sal de consumo familiar varía significativamente entre marcas y tipos de sal; solamente el 59.3% de las muestras cumplían con

el rango de yodo establecido en la norma oficial mexicana ( $30 \pm 10 \text{ ppm}$ ) y cerca del 20% de ellas no contenían la cantidad mínima recomendada por la OMS ( $> 15 \text{ ppm}$  de yodo). Estos resultados ubican a la población estudiada como un grupo de riesgo de desarrollar EDI, al no cumplir con los criterios establecidos por organismos internacionales (90% de las muestras de sal de consumo humano deben contener como mínimo  $30 \pm 10 \text{ ppm}$ )<sup>24</sup>, lo que podría explicar en parte las DI detectadas en esta población. Es importante destacar que el 12.2% de las muestras de sal tenían concentraciones de yodo  $> 40 \text{ ppm}$ , cifra que se encuentra por encima del rango establecido por la NOM-040-SSA1-1993, lo cual es un factor de riesgo que puede contribuir a que la población susceptible desarrolle hipotiroidismo e hipertiroidismo<sup>25</sup>.

La cantidad de yodo en la sal de consumo familiar se relacionó con las concentraciones de yodo en la orina: los niños que tenían en su sal  $< 15 \text{ ppm}$  de yodo fueron los que en promedio registraron las concentraciones de yoduria más bajas (Tabla 1). La CISCf explicó la excreción urinaria de yodo en la población estudiada, lo que significa que la sal es una fuente importante del nutriente en la dieta de la población hidalguense  $< 5$  años, por lo tanto, es necesario mantener un adecuado sistema de monitoreo del cumplimiento de la adecuada yodación de la sal tanto para prevenir el déficit como el exceso de yodo; esta práctica podría prevenir las altas prevalencias de DI<sup>26</sup> identificadas principalmente en la población rural del estado de Hidalgo.

**Tabla 4. Distribución de las concentraciones de yoduria y yodo en la sal en niños preescolares de acuerdo al clima e índice de marginación (Hidalgo, 2003)**

Localidad	Yodo en sal (ppm)				Yoduria (µg/l)			
	Rural		Urbana		Rural		Urbana	
	n	Media ± ES	n	Media ± ES	p <sup>‡</sup>	Media ± ES	Media ± ES	p <sup>‡</sup>
<b>Clima</b>								
Húmedo	298	23.2 ± 0.8*	170	23.5 ± 1.2*	0.92	181.5 ± 8.1 <sup>†</sup>	257.5 ± 11.6	< 0.01
Subhúmedo	97	25.7 ± 1.4	77	28.3 ± 1.3*	0.19	208.1 ± 15.4 <sup>†</sup>	255.0 ± 17.4	0.04
Seco	356	28.9 ± 0.6*	335	25.9 ± 0.6*	<0.01	263.9 ± 8.1 <sup>†</sup>	286.2 ± 8.4	0.06
<b>Marginación</b>								
Muy bajo	0	0	34	29.7 ± 2.1		0	262.5 ± 22.5	
Bajo	21	32.9 ± 2.7*	421	24.4 ± 0.6*	<0.01	264.1 ± 35.3	281.0 ± 7.6	0.32
Medio	168	28.6 ± 0.9*	82	25.1 ± 1.5*	0.04	273.5 ± 11.9 <sup>†</sup>	254.2 ± 16.3	0.34
Alto	437	25.7 ± 0.6*	45	33.3 ± 2.0*	<0.01	212.4 ± 7.1 <sup>†</sup>	249.2 ± 22.2	0.13
Muy alto	121	23.5 ± 1.2	0	0		189.6 ± 13.6 <sup>†</sup>	0	

ES = error estándar.

Para el clima:

\*Valor de p &lt; 0.01 en relación al clima húmedo.

†Valor de p &lt; 0.01 en relación al clima seco.

Prueba de ANOVA con postest de Bonferroni.

Para la marginación:

\*Valor de p &lt; 0.01 en relación con grado de marginación alto.

†Valor de p &lt; 0.01 en relación con grado de marginación medio.

Prueba de ANOVA con postest de Bonferroni.

‡Valor de probabilidad de la prueba t de Student para el área urbana y rural.

Las condiciones ambientales relacionadas con la excreción urinaria de yodo se evaluaron a partir de los tipos de clima que tenían las localidades donde vivían los niños; el efecto del clima en la cantidad de yodo en la sal está relacionado con la humedad relativa del ambiente y la temperatura<sup>27</sup>, pues está reportado que en ambientes con una humedad relativa mayor al 76% la sal pierde más yodo en comparación con ambientes con una humedad relativa menor<sup>28</sup>. En este estudio, en las muestras de sal de los niños que habitaban en localidades con climas húmedos se cuantificó una menor cantidad de yodo y los niños presentaron las concentraciones de yoduria más bajas, estos cambios se presentaron principalmente en las localidades rurales; los niños que vivían en climas secos excretaron en promedio 82.4 µg/l más yodo en orina en comparación con los niños que habitaban en localidades rurales con climas húmedos, lo que sugiere que la humedad en la que se encuentra la sal que consume la población del medio rural ocasiona una disminución en el yodo disponible, lo cual tiene efectos en la yoduria; es posible que el efecto en la yoduria no se

observe en los niños que viven en localidades urbanas y con clima húmedo, debido a que pueden tener una dieta más variada con un consumo de alimentos ya sea de origen natural o procesados que son fuentes de yodo. Este argumento es un supuesto, por lo que en futuros estudios será necesario cuantificar la ingesta de yodo proveniente de los alimentos.

Existe la posibilidad de que la población de las localidades rurales no conserven la sal de forma adecuada; se ha descrito que el almacenamiento de la sal en ollas de barro durante más de un mes puede reducir el contenido de yodo hasta un 25%, debido a la evaporación del nutriente<sup>29</sup>; sin embargo, se requieren más estudios para identificar los medios de conservación de la sal de las familias del estado de Hidalgo. Las mayores excreciones urinarias de yodo fueron registradas en climas secos, tanto en los niños de las localidades urbanas como de las rurales, lo cual pudo haber estado influido también por el estado de hidratación de los niños evaluados<sup>30</sup>.

En conclusión, el grado de marginación de las localidades se asoció con la concentración de yodo en la sal:

a mayor grado de marginación en las localidades rurales menor fue la concentración de yodo, lo cual se relacionó con una menor concentración de yoduria. No se observó el mismo fenómeno en las localidades urbanas, donde suponemos que los niños obtienen el yodo de otras fuentes. Además, la DI en los niños < 5 años estuvo relacionado con el consumo de sal con bajo contenido de yodo, afectando principalmente a niños de localidades rurales que habitan en zonas húmedas, lo cual puede estar relacionado con malas prácticas de conservación de la sal y un limitado consumo de alimentos que son fuentes naturales de yodo.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

### Bibliografía

- De Benoist B, McLean E, Andersson M, Rogers L. Iodine deficiency in 2007: Global progress since 2003. *Food Nutr Bull.* 2008;29(3):195-202.
- De Benoist B, Andersson M, Takkouche B, Egli I. Prevalence of iodine deficiency worldwide. *Lancet.* 2003;362(9398):1859-60.
- Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr.* 2012;142(4):744-50.
- Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet.* 2008;372(9645):1251-62.
- Pretell EA, Delange F, Hostalek U, et al. Iodine nutrition improves in Latin America. *Thyroid.* 2004;14(8):590-9.
- Monarrez-Espino J, Greiner T. Iodine nutrition among indigenous Taramara schoolchildren in Mexico. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(10):1213-6.
- Vásquez-Garibay EM, Romero-Velarde E, Napoles-Rodríguez F, Nuno-Cosío ME, Trujillo-Contreras F, Sánchez-Mercado O. Prevalence of iron and iodine deficiency, and parasitosis among children from Arandas, Jalisco, México. *Salud Publica Mex.* 2002;44(3):195-200.
- Cruz MB. Evaluación del estado nutricional de los escolares residentes en los albergues del INI en Hidalgo. Pachuca, Hidalgo: Servicios de Salud de Hidalgo; 2000.
- Martínez-Salgado H, Castañeda-Limones R, Lechuga-Martín del Campo D, et al. Iodine deficiency and other potential goitrogens in the persistence of endemic goiter in Mexico. *Gac Med Mex.* 2002;138(2):149-56.
- Benton D. The influence of dietary status on the cognitive performance of children. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(4):457-70.
- Koutras DA, Papapetrou PD, Yataganas X, Malamos B. Dietary sources of iodine in areas with and without iodine-deficiency goiter. *Am J Clin Nutr.* 1970;23(7):870-4.
- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocrine reviews.* 2009;30(4):376-408.
- Steinnes E. Soils and geomedicine. *Environ Geochem Health.* 2009;31(5):523-35.
- Bhutta ZA. Micronutrient needs of malnourished children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(3):309-14.
- Tai M. The devastating consequence of iodine deficiency. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1997;28(Suppl 2):75-7.
- Butte NF, Garza C, De Onis M. Evaluation of the feasibility of international growth standards for school-aged children and adolescents. *J Nutr.* 2007;137(1):153-7.
- Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Two simple methods for measuring iodine in urine. *Thyroid.* 1993;3(2):119-23.
- Jooste PL, Strydom E. Methods for determination of iodine in urine and salt. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(1):77-88.
- WHO/UNICEF/ICCIDD. Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Ginebra: WHO; 1996.
- INEGI. Compendio de criterios y especificaciones técnicas para la generación de datos e información de carácter fundamental. En: INEGI, editor. México, D.F.: INEGI; 2010.
- INEGI. Anuario Estadístico de Hidalgo; Aspectos Geográficos. Hidalgo 2004. México, D.F.: INEGI; 2004.
- INEGI. Guía para la interpretación de cartografía climatológica: INEGI; 2005.
- CONAPO. Índice de marginación a nivel de localidad, 2000. México, D.F.: CONAPO; 2002.
- WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers. Third edition ed. Ginebra: WHO Press; 2007.
- Burgi H. Iodine excess. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(1):107-15.
- Zimmermann MB. Iodine requirements and the risks and benefits of correcting iodine deficiency in populations. *J Trace Elem Med Biol.* 2008;22(2):81-92.
- Biber FZ, Unak P, Yurt F. Stability of iodine content in iodized salt. *Isotopes Environ Health Stud.* 2002;38(2):87-93.
- Wang GY, Zhou RH, Wang Z, Shi L, Sun M. Effects of storage and cooking on the iodine content in iodized salt and study on monitoring iodine content in iodized salt. *Biomed Environ Sci.* 1999;12(1):1-9.
- Patowary AC, Kumar S, Patowary S, Dhar P. Iodine deficiency disorders (IDD) and iodised salt in Assam: a few observations. *Indian J Public Health.* 1995;39(4):135-40.
- Remer T, Fonteyn N, Alexy U, Berkemeyer S. Longitudinal examination of 24-h urinary iodine excretion in schoolchildren as a sensitive, hydration status-independent research tool for studying iodine status. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(3):639-46.



# HumGen en Español: descripción comparativa del marco normativo de genética humana en América Latina

Pablo Francisco Oliva Sánchez<sup>1,2\*</sup>, Jerónimo García-López-De Llano<sup>2</sup>, Jonathan Zaga-Galante<sup>2</sup>, Fernando Millet-Hassey<sup>2</sup>, Jaime Rosenthal-Peretzman<sup>2</sup> y Garbiñe Saruwatari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de estudios jurídicos, éticos y sociales, Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), México; <sup>2</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac, Huixquilucan, México

## Resumen

**Objetivo:** Proveer una base de datos (HumGen en Español) investigativa de documentos normativos en español en materia de genética humana (GH). **Métodos:** La principal actividad es la búsqueda de documentos; normas de carácter vinculante o no vinculante. Los criterios de selección son rigurosos, el proceso de búsqueda se basa en una lista de palabras clave que incluye las áreas más importantes de la GH. Varios de los documentos han sido emitidos por organismos internacionales y regionales, y se incluyen los documentos de organismos gubernamentales de distintos países. **Resultados:** De los textos normativos en español, el 39% son documentos internacionales, el 12% son de ámbito regional y el 49% son nacionales. Del total de textos normativos nacionales, el 48% son leyes o políticas que pertenecen a España. **Conclusiones:** Los países de América Latina (AL) no están adoptando una perspectiva a futuro al no regular las tecnologías y la investigación en GH. El portal HumGen es una herramienta de información para la formulación de leyes o políticas en la materia de GH. Está dirigido tanto a investigadores como a quienes formulan las políticas públicas en los países de habla hispana.

**PALABRAS CLAVE:** Genética humana. Salud pública. Legislación sanitaria. Países en desarrollo. Políticas de salud.

## Abstract

**Objective:** To provide a research database of normative documents in Spanish related to human genetics (HG). **Methods:** This is a researchable database, where normative texts are related to HG. The ELSI issues are compiled, combining documents with national, regional, and international influence. The selection of these laws is done through a process of rigorous qualitative research. The portal is aimed at the general public, but with an emphasis on decision makers who possess the capacity to formulate policies on matters related to HG. Several normative documents, issued by international and regional organizations, are included, as well as documents of local government agencies of different countries. **Results:** From the laws and policies available in the database, 39% are decrees of international organizations, 12% are regional normative texts, and 49% are national laws and policies. From all the national legal texts, 48% are laws or policies that belong to Spain. **Conclusions:** Latin American countries are not adopting a futuristic perspective because they do not regulate or legislate the technology resulting from research in HG. The HumGen Portal is a tool that will help the development of regulatory frameworks in Spanish-speaking countries, which will be suitable to current scientific progress.

**KEY WORDS:** Human genetics. Public health. Health law. Developing countries. Health policy.

## Correspondencia:

\*Pablo Francisco Oliva-Sánchez  
Departamento de estudios jurídicos, éticos y sociales  
Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN)  
Periferico Sur, 4809  
Col. Arenal Tepepan, Del. Tlalpan, C.P. 14610, México, D.F.  
E-mail: guajo21@gmail.com  
pfoliva@inmegen.gob.mx

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

Fecha de aceptación: 15-02-2013

## Introducción

La investigación en genómica/GH es un campo multidisciplinario que concierne a la traducción responsable y efectiva del conocimiento y las tecnologías basadas en el riesgo genómico. Busca utilizar los datos de la variación genómica (a nivel clínico y poblacional) y las interacciones gen-ambiente, para desarrollar, implementar y evaluar herramientas basadas en evidencia científica, dirigidas al mejoramiento de la salud, la atención médica y la prevención de enfermedades<sup>1</sup>.

En el año 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció los beneficios económicos que las ciencias genómicas otorgan a los países en desarrollo, sobre todo en la tecnología aplicada en las áreas de salud, nutrición y seguridad alimentaria<sup>2</sup>. Al vislumbrar este impacto, podemos decir que el implementar la investigación en GH aplicada en el área de la salud es una herramienta con potencial para mejorar la salud global.

En los países en desarrollo, específicamente en AL, los efectos de la globalización en la salud pueden ser benéficos en términos del mejoramiento de sus propios sistemas de salud, por medio del diseño de políticas que abarquen la transferencia de conocimiento y tecnología en las áreas de investigación social y biomédica. Así se generarán productos que se traduzcan en el perfeccionamiento de sus servicios médicos con énfasis en la prevención de enfermedades y atención clínica<sup>3,4</sup>.

Los avances en la GH plantean importantes cuestiones éticas, jurídicas y sociales. En materia de la aplicación dirigida a la salud, la lista de nuevos retos ético-sociales planteados por la GH es larga e incluye: pruebas genéticas, privacidad de la información genética, modificación de las células humanas (en línea germinal y somática) para el tratamiento de enfermedades, clonación reproductiva, clonación con fines terapéuticos, extracción y uso de las células madre embrionarias, prolongación de la vida, eugenesia, regulación en biobancos, redefinición del concepto «raza», patentes de secuencias de ADN y otras biomoléculas, comercialización del material genético, aplicación en la medicina forense y armas biológicas<sup>5,6</sup>.

Por estas razones, es vital que los tomadores de decisiones, la comunidad médico-científica, y el público en general consideren las implicaciones que los avances en la GH conllevan para beneficio o riesgo de la sociedad; ya sea para explorar estos nuevos campos o para delinear nuevas fronteras dentro de un

marco basado en el respeto de la dignidad humana y derechos humanos. Se reconoce que para poder implementar la GH dentro del ámbito de la atención a la salud y conseguir un máximo beneficio es pertinente contar con marcos normativos adecuados y acordes al contexto de los retos planteados por el desarrollo tecnológico, anteriormente mencionados.

La globalización de la GH es benéfica por los aspectos que resaltó la OMS en el año 2003. Actualmente, para muchos países existen nuevos proyectos que con el tiempo generarán resultados que se verán en la mejora de la atención clínica y en los programas de salud pública. En los EE.UU., p. ej., «*The US Preventive Services Tasking Force*» actualmente recomienda que las mujeres que cuentan con historia familiar de cáncer de mama y/u ovárico se realicen la prueba genética para susceptibilidad de los genes *BCRA1* y *BCRA2*<sup>7</sup>.

Colaboraciones internacionales como «*NHLBI, Pediatric Cardiac Genomics Consortium*», proyecto dirigido a la investigación de la genómica relacionada con las enfermedades cardíacas congénitas: colaboración entre los *National Institutes of Health* (NIH) de los EE.UU. y los *Canadian Institutes of Health Research* (CIHR)<sup>8</sup>, y la «Iniciativa Slim en Medicina Genómica»: proyecto público-privado, que constituye una colaboración internacional entre el *Broad Institute Harvard* (MIT), INMEGEN y el Instituto Carlos Slim de la Salud (ICS)<sup>9</sup>, propuesta dirigida a la investigación de GH relacionada con las enfermedades como diabetes tipo II, diferentes tipos de cáncer y obesidad en población mexicana, son proyectos de investigación en GH que generarán aplicaciones en problemas de salud pública emergentes.

El desarrollo de estos nuevos métodos biotecnológicos y su probable implementación en programas de salud trae como consecuencia la actualización de los marcos legales específicos de cada país y/o región. Si se pretende que las tecnologías genómicas generen beneficios en términos de salud poblacional, debemos de tener en cuenta un cierto número de consideraciones económicas, sociales y políticas; entre ellas, las necesidades de información y comunicación de los diferentes actores que intervienen en el desarrollo de un programa o política de salud (tomadores de decisiones, legisladores, instituciones de salud y sociedad).

Asimismo, la colaboración internacional entre países desarrollados y países en desarrollo debe hacerse en el marco de las relaciones a largo plazo en el área de la investigación en GH, incluyendo sus

aspectos ético-jurídicos. Los procesos de colaboración entre instituciones en estos conglomerados de países han demostrado eficacia con respecto a las prácticas actuales de la salud global. Tal es el caso del control de las pandemias del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (pandemia que tuvo su origen en China en el año 2003). El *Genome Institute of Singapore*, en conjunto con el *British Columbia Cancer Center-Canada*, secuenciaron el genoma del coronavirus obtenido de los casos índices. Este avance ayudó, por medio de análisis filogenéticos, a conocer la transmisión del coronavirus y su comportamiento pandémico<sup>10</sup>, y la influenza A/H1N1. En este último caso, por medio de una colaboración internacional entre varios países, incluyendo México, se realizó transferencia tecnológica para el diagnóstico oportuno e identificación de los subtipos virales de influenza a través de técnicas de secuenciación masiva y reacción en cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real. Se detectó el subtipo A/H1N1 como el causante de la nueva pandemia de influenza en el año 2009<sup>11</sup>.

Por ello, las redes regionales y locales generan un proceso sistemático con flujos y direcciones de circulación del conocimiento con la participación de múltiples actores. En el caso de las instituciones, estas redes de influencia son de suma importancia, pues por medio de la interacción entre organizaciones, empresas y Estado constituyen un campo para la innovación de servicios, procesos y productos<sup>6</sup>.

En este escenario, los países (tanto los desarrollados como aquellos en vías de desarrollo) están enfrentando un problema mundial: los avances de las tecnologías genómicas deben ir de la mano del desarrollo de nuevos marcos normativos que regulen la investigación y aplicación de estas ciencias. El reto consiste en que los marcos normativos permitan el respeto de los derechos humanos en la aplicación de los programas de salud pública, tal sería el caso de realizar y aplicar un programa de tamizaje genético poblacional. Sin embargo, los países en general se han visto superados por el avance científico y no cuentan con marcos jurídicos adecuados para la regulación de los resultados obtenidos por la investigación en esta área.

Las instituciones académicas han creado bases de datos investigativas internacionales donde se compilan legislaciones actualizadas en materia de GH; ejemplo de ello es *HumGen International Project*, fundado en el año 2000 en Canadá. *HumGen International* es una herramienta de investigación electrónica que recopila documentos normativos (leyes, tratados

internacionales, códigos profesionales) y políticas en español, inglés y francés, relacionadas con aspectos éticos, jurídicos y sociales de la GH.

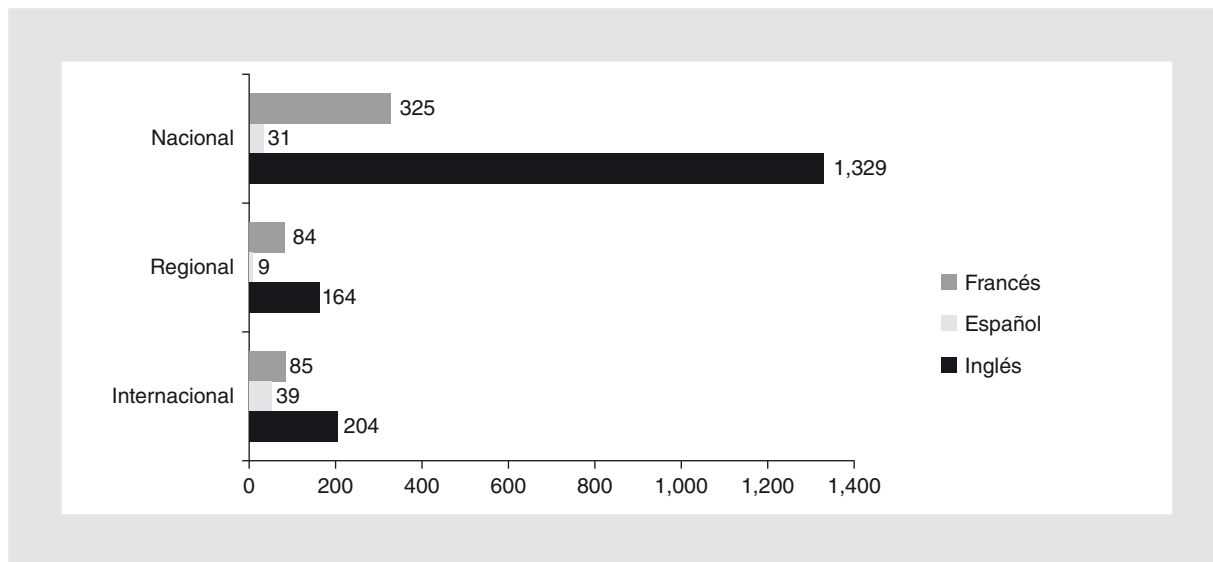
En este sentido, en marzo de 2008, el INMEGEN de México y el *Centre de Recherche en Droit Public (CRDP)* de la Universidad de Montreal, Canadá, firmaron un convenio de colaboración interinstitucional, mediante el cual se trabajaría en la información del portal en español de la base de datos electrónica de investigación HumGen<sup>3</sup>. Su propósito es dar a conocer a la comunidad de habla hispana los marcos normativos y éticos que existen en otros países, tanto en materia de difusión de conocimientos, como en la toma de decisiones sobre leyes o políticas de salud. Desde junio de 2009, *HumGen International* se trasladó al *Centre of Genomics and Policy (CGP)* de la Universidad de McGill, en Canadá. El portal se puede consultar en: <http://www.humgen.org/int/>.

## Objetivo

Realizar una comparación exploratoria entre los documentos normativos emitidos en los tres idiomas (español, inglés y francés) encontrados en la base de datos del proyecto HumGen. Es importante comentar que este proyecto tiene como objetivo proveer al público de una base de datos investigativa conformada por documentos normativos, redactados en español, relacionados con el área de aspectos éticos, jurídicos y sociales de la GH.

## Material y métodos

Por medio de un diseño de investigación cualitativa se lleva a cabo la búsqueda y colección de documentos. Esta base de datos reúne todo tipo de textos normativos de carácter vinculante (como leyes y reglamentos) y documentos de carácter no vinculante (como recomendaciones y políticas de las asociaciones profesionales en el ámbito internacional), relacionadas con varios aspectos de la GH. Los documentos que se conjuntan en la base de datos investigativa son de alcance internacional, regional y nacional. Los criterios de selección son rigurosos; por lo tanto, el proceso de búsqueda se basa en una lista de palabras clave que incluye las áreas más importantes, por ejemplo: propiedad intelectual, prueba genética o discriminación genética. En base a lo anterior, un equipo de expertos conformado por investigadores del CPG-McGill e INMEGEN selecciona los documentos, algunos de los cuales han sido publicados por organismos



**Figura 1.** Total de leyes disponibles en el portal HumGen.

internacionales y regionales, como la OMS, la Organización de las Naciones Unidas (ONU), la Unión Europea (UE), entre otros; se incluyen también los documentos de las cámaras legislativas y organismos gubernamentales de distintos países.

El portal electrónico es la plataforma ideal para la difusión de esta información, porque permite un acceso fácil y una rápida transferencia del conocimiento. De manera integral se tiene un capital organizativo y tecnológico capaz de cumplir los objetivos del proyecto HumGen en español. Este tipo de proyecto marca una tendencia en la democratización global del conocimiento, partiendo de un pilar técnico que pueda sustentar de manera costo-efectiva el desarrollo de marcos legislativos y políticas acordes al desarrollo biotecnológico actual. Los resultados que se presentan a continuación pertenecen a los documentos existentes en el portal hasta septiembre de 2012.

## Resultados

Los documentos hallados en el portal en español hasta septiembre de 2012 son 79 textos normativos, en inglés 1,697 textos normativos y en francés 494 documentos. Si analizamos directamente la magnitud y cobertura que tienen las leyes o políticas, encontramos que en los países de habla inglesa y francesa, en general, el número de leyes y políticas nacionales rebasa por encima del triple el número total de leyes y políticas regionales e internacionales (Fig. 1). En el caso de los textos normativos en español, el 39% son

documentos internacionales, el 12% de ámbito regional y el 49% nacionales (Fig. 2). Del total de textos normativos nacionales, el 10.27% son leyes o políticas que pertenecen solo a España, seguido de Suiza, con 12 documentos, y Francia, con 8 documentos (Fig. 3).

Los documentos del ámbito internacional encontrados en español han sido emitidos por organismos como la OMS, la Asociación Médica Mundial (AMM), la ONU, la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI), el Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas (ECOSOC), el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). Estos documentos versan sobre patentes, consentimiento informado, privacidad de datos, pruebas genéticas, diversidad genética, comités de ética, autonomía, discriminación, respeto a la vida humana y eugenesia.

Por otra parte, los documentos del ámbito regional son emitidos por organismos europeos: la Comisión Europea, el Parlamento Europeo de la UE y el Consejo de Europa. Se enfocan en el manejo de muestras biológicas, los biobancos, privacidad de datos genéticos, células madre y pruebas genéticas.

Con respecto a los textos del ámbito nacional, la legislación de España regula los embriones supernumerarios, células madre (troncales), clonación terapéutica y reproductiva, biobancos, investigación en fetos, respeto a la vida humana, pruebas genéticas, patentes y comercialización. España se diferencia de

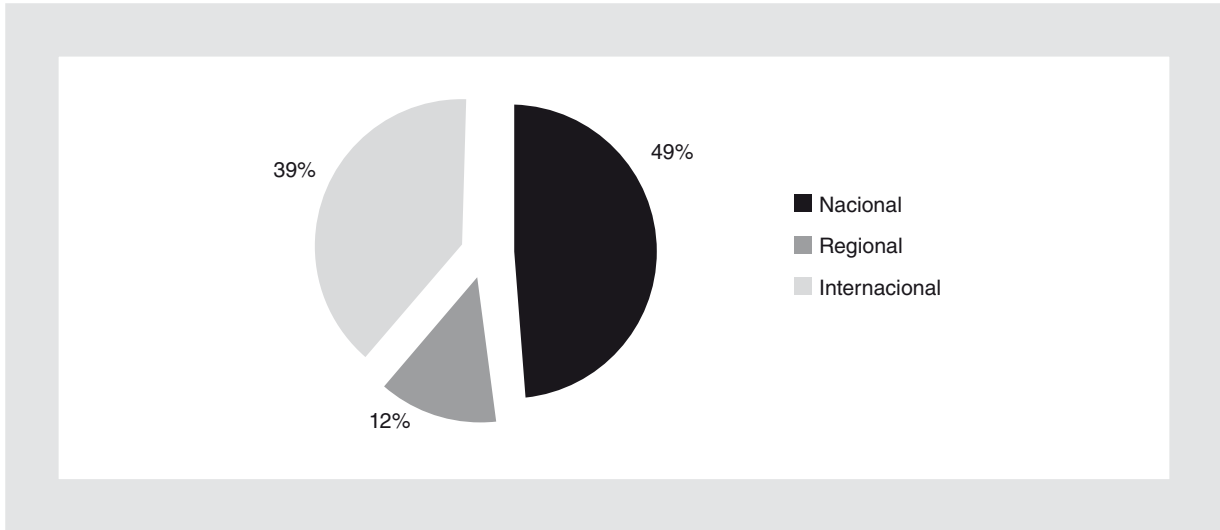


Figura 2. Legislaciones en español y su nivel de cobertura.

otros países de Iberoamérica, pues no se prohíbe la clonación y la investigación en células madre, lo cual otorga indicios de que en AL hay una falta de desarrollo con respecto a países de habla inglesa o francesa a nivel mundial. El caso de España demuestra que su marco institucional va avanzando a la par del avance científico internacional en el área. Esto se debe

al desarrollo en ciencia y biotecnología en dicho país, además de a la influencia de otros países europeos y de la UE. Los países de AL, en cambio, muestran un atraso en la legislación en materia de GH. Esto se debe, quizás, al poco desarrollo en biotecnología e investigación en genómica, lo cual puede significar que esta área no constituye una prioridad para los

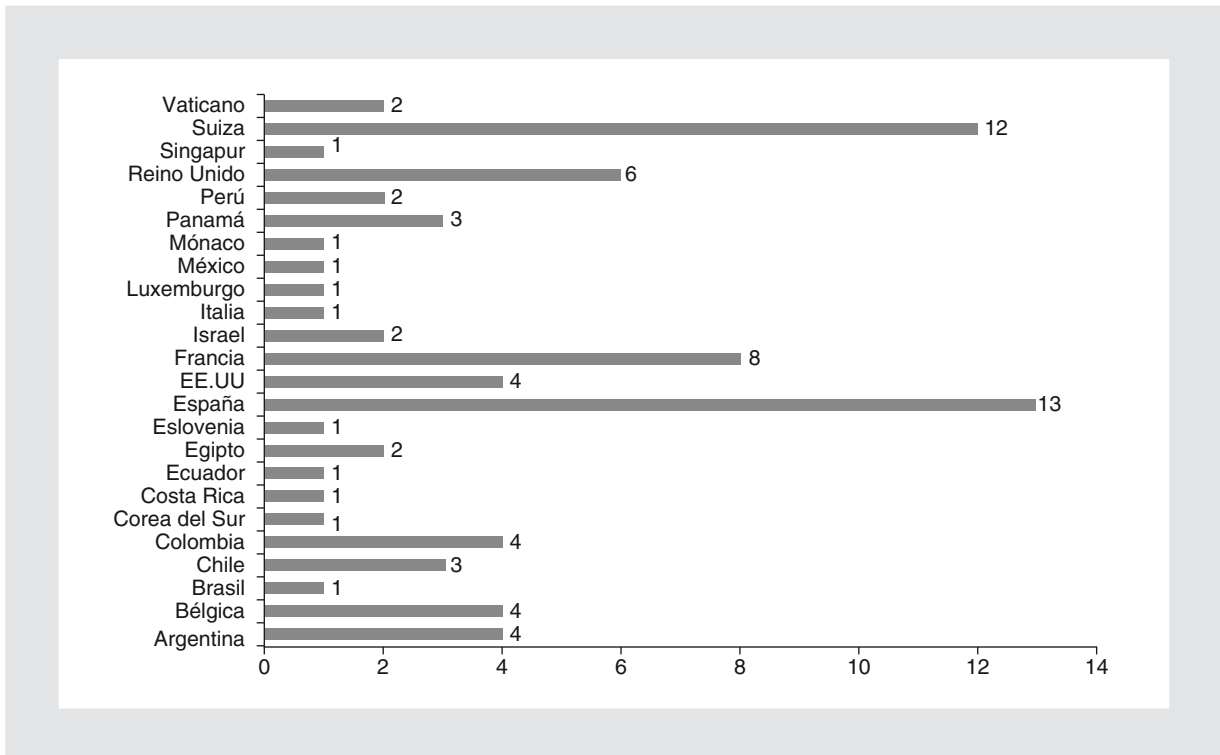


Figura 3. Frecuencia de legislaciones (en idioma español) por país emitido.

legisladores de estos países y/o que no hay colaboración entre científicos y tomadores de decisiones. En consecuencia, como estos países no cuentan con una normatividad adecuada, las poblaciones de AL son más vulnerables en materia legislativa y generan un problema en salud pública que debe atenderse. Hay que aclarar que una limitante es que los resultados se basan en las leyes disponibles y con acceso libre en Internet. No toma en cuenta leyes locales a nivel municipal, estatal o departamental, provincial o de comunidades autónomas, según sea la estructura geopolítica de los países de habla hispana.

## Discusión

Los resultados obtenidos de manera exploratoria indican que los países de AL no tienen una perspectiva a futuro sobre GH, ya que no regulan las tecnologías y la investigación en ciencias genómicas; hay pocas leyes y políticas en español. Asimismo, solo se busca firmar tratados internacionales –en ocasiones incluso sin ratificarlos–, pero no se adaptan a las realidades regionales. En la actualidad, Internet puede funcionar como una herramienta de democratización y difusión del conocimiento, pues permite la conexión de los proveedores de información o generadores del conocimiento con los usuarios. Estos resultados son exploratorios y constituyen un primer paso para realizar una descripción profunda acerca de las legislaciones en GH dentro de AL.

El portal HumGen difunde información ética y jurídica, que funciona como base para la formulación de leyes o políticas en materia de GH; por lo tanto, está dirigido tanto a investigadores, como a quienes formulan las políticas públicas en los países de habla hispana. Se puede afirmar que HumGen es una herramienta para el desarrollo del derecho, pues utiliza la transferencia de conocimiento en temas puntuales que permiten elaborar estudios y análisis de derecho comparado<sup>3,12</sup>; esto puede influir en la generación de marcos regulatorios adecuados a la par del avance científico, y a las necesidades locales y regionales de AL<sup>13</sup>.

La comunidad académica tiene la responsabilidad de promover y difundir los conocimientos relacionados con la ética y los instrumentos normativos a través de la educación, la investigación y la difusión; lo anterior, por medio de un proceso de interacción social, permitirá proporcionar la información necesaria a legisladores y tomadores de decisiones<sup>12-15</sup>. En este sentido, vale la pena mencionar al INMEGEN, pues este ha asumido

en México un papel importante como interlocutor con el sistema jurídico y político mexicano, promoviendo acciones para la elaboración de un marco regulatorio sobre GH.

## Conclusión y recomendaciones

Las nuevas áreas de investigación y aplicación médica de la investigación en GH ponen a prueba la naturaleza de la tarea legislativa de los países de AL en la materia, ya que esta es una disciplina cuyo desarrollo exige un alto nivel técnico en la elaboración normativa y un desempeño ético impecable. Por lo tanto, es indispensable actuar con sentido de responsabilidad, manteniendo las libertades individuales y, al mismo tiempo, velando por el bienestar colectivo. La globalización de la salud y el conocimiento son fenómenos que, en los ámbitos comercial, financiero y político, han generado una oportunidad de acuerdo al nuevo conocimiento producido. Una nueva seguridad jurídica en materia de genoma humano y sus aplicaciones a la salud para AL generará controles democráticos que permitirán cohesionar los avances de la investigación científica, las libertades individuales y públicas, la equidad social y los valores éticos. Para ello se debe adoptar un sistema permanente de transferencia de información sobre regulación en materia de GH, e impulsar un programa de información para legisladores y tomadores de decisión política. De acuerdo a todo lo anterior, las estrategias planteadas y recomendadas son:

- Ofrecer un foro de diálogo y colaboración internacional.
- Promocionar la investigación relevante, y también apoyar y desarrollar una integración del conocimiento.
- Capacitar a recursos humanos en el área de genómica, en sus aspectos económicos, jurídicos y sociales.
- Fomentar la comunicación y el compromiso con la población, así como también con los legisladores para la actualización programática de los marcos normativos que se relacionen con el área de GH.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Bartha M. Knoppers, directora del *Centre of Genomics, McGill University*, y Rosario Isasí, coordinadora de Humgen en Español, por su apoyo para la realización y colaboración del

Proyecto HumGen en Español. También agradecemos a Alessandra Carnevale, directora de Investigación del INMEGEN por sus críticas para el mejoramiento del texto y redacción del artículo. Por último, agradecemos al *HumGen International Project* y a nuestro equipo en Canadá, que día a día llevan a cabo el sostenimiento del portal web.

## Bibliografía

1. Khoury MJ, Bowen S, Bradley LA, et al. A decade of public health genomics in the United States: Centers for disease control and prevention 1997-2007. *Public Health Genomics*. 2009;12:20-9.
2. Genomics and world health/report of the Advisory Committee on Health Research. Ginebra: World Health Organization; 2002.
3. Oliva-Sánchez PF, Zaga-Galante J, Arellano-Méndez A, Millet-Hassey F, Rosenthal-Peretzman J, Isasi R. Humgen en español: una herramienta legislativa y política en genómica humana y salud pública. *Rev Panam Salud Pública*. 2011;29:475-6.
4. Woodward D, Drager N, Beaglehole R, Lipson D. Globalization and health: a framework for analysis and action. *Bull World Health Organ*. 2001;79:875-81.
5. Lissemore J. Linkage of genetics and ethics: more crossing over is needed. *Biol Cell*. 2005;97:599-604.
6. Jacobson N, Butterill D, Goering P. Development of a framework for knowledge translation: understanding user context. *J Health Serv Res Policy*. 2003;8:94-9.
7. U.S. Task Force Preventive Services Recommendations BRCA 1 and BCRA 2. Consultado el 11 de septiembre de 2011 en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspsbrgen.htm>
8. NHLBI, Pediatric Cardiac Genomics Consortium. Consultado el 11 de septiembre de 2011 en: <http://grants1.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-HL-09-003.html>
9. Iniciativa Carlos Slim en Medicina Genómica. Consultado el 11 de septiembre de 2011 en: [http://www.salud.carlosslim.org/Lists/Amanece/Attachments/7/s\\_genomica3.html](http://www.salud.carlosslim.org/Lists/Amanece/Attachments/7/s_genomica3.html)
10. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: Impact of public health interventions. *Science*. 2003;300:1961-6.
11. Alpuche-Aranda CM. Editorial en Salud Pública. *Salud Pública de México*. 2009;51:373-6.
12. Knoppers BM. Genomics and policymaking: from static models to complex systems?. *Hum Genet*. 2009;125:375-9.
13. Burke W, Khoury MJ, Stewart A, Zimmern RL, Bellagio Group. The path from genome based research to population health: development of an international public health genomics network. *Genet Med*. 2006; 8:451-8.
14. Penchaszadeh VB. Regulatory issues in clinical and laboratory genetics in developing countries; examples from Latin America. En: Kristofferson U, Cassiman JJ, Schmidtke J. Quality issues in clinical genetic services; Dordrecht, Heidelberg: Springer; 2010. p. 129-36.
15. Hanney SR, González-Block MA, Buxton MJ, Kogan M. The utilisation of health research in policy-making: concepts, examples and methods of assessment Health Research Policy and Systems, 2003. Consultado el 26 de agosto de 2011 en: <http://www.health-policy-systems.com/content/1/1/2>

# Algunas observaciones acerca de la atención médica de alta especialidad en México

Juan García Moreno<sup>1</sup>, Laura Leticia Tirado-Gómez<sup>1,2</sup>, Mario Enrique Rojas-Russell<sup>1,3</sup>, Ricardo A. Escamilla Santiago<sup>1</sup>, Reyna Lizzete Pacheco-Domínguez<sup>1</sup> y Malaquías López-Cervantes<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; <sup>2</sup>Instituto Nacional de Pediatría; <sup>3</sup>Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México

## Resumen

**Objetivos:** Proponer un concepto de atención médica de alta especialidad (AMAE), caracterizar su práctica y valorar la creación de una red de soporte interinstitucional de estos servicios. **Material y métodos:** Estudio cualitativo con 39 grupos de médicos especialistas. Con base en la «teoría fundamentada», se sistematizaron y categorizaron las variables, se compararon y establecieron las relaciones entre las categorías, y se integraron las referencias testimoniales consensuadas. Con las aportaciones sobre las características de la práctica, se integraron catálogos de servicios, validados por expertos. **Resultados:** Se integró un concepto de AMAE y 39 catálogos de servicios de las especialidades participantes. **Conclusiones:** La alta especialidad es un modelo de atención deseable, pero no constituye un nuevo nivel de atención médica. La práctica médica actual se enfrenta a serias limitantes para poder ser catalogada como una verdadera alta especialidad. Por lo anterior, es más conveniente considerar el concepto de tercer nivel de atención para identificar las oportunidades de creación de servicios de alta especialidad que actúen como focos de innovación de la práctica médica.

**PALABRAS CLAVE:** Alta especialidad. Tercer nivel de atención. Estudio cualitativo.

## Abstract

**Objectives:** To put forth the concept of highly specialized medical care, in agreement with the nature of its practice, and evaluate the feasibility of creating a support service network. **Methods:** Qualitative study of the current practice and requirements for 39 selected medical specialties, using the technique of focused groups of experts in each specialty. In accordance with the "Grounded Theory", variables were systematized and categorized and then compared in order to identify relationships between categories and link them to consensus testimonial references. On the basis of the characteristics of each kind of practice, one key expert integrated and validated service portfolios. **Results:** We developed an integrated a concept for highly specialize medical care with 39 operational catalogs of those diagnoses that belong to each specialty, along with catalogs of the resources required by each specialty. **Conclusions:** Highly specialized care is a desirable model for clinical practice, but does not constitute a different level of care. Currently, medical practice is constrained by the lack of well-defined boundaries and scarcity of resources in order to be conceptualized as high specialty. It is therefore more convenient to strengthen the concept of third level of care in order to identify opportunities for the establishment of high specialty areas that will in turn serve as the focal points for medical innovation.

**KEY WORDS:** Highly specialized: Tertiary care. Qualitative study.

## Correspondencia:

\*Malaquías López Cervantes  
Unidad de Proyectos Especiales de Investigación  
Facultad de Medicina  
Torre de investigación, 1.º piso  
Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, C.P. 04510, México, D.F.  
E-mail: mlopez14@unam.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 31-10-2012

Fecha de aceptación: 18-02-2012



## Introducción

En México, el Plan Nacional de Desarrollo 2007-2030 y el Programa Nacional de Salud 2007-2012 establecieron la política de integrar funcionalmente los servicios de salud de las distintas instituciones públicas<sup>1</sup>. En ella, la alta especialidad fue considerada una estrategia de equidad en la atención médica a la población<sup>2</sup>, caracterizada por la inversión en tecnología, investigación, formación de personal y desarrollo de la infraestructura<sup>3</sup>.

Las instituciones públicas de salud dieron por hecho que la AMAE se otorga en el tercer nivel de atención, porque concentra la tecnología y el equipo de mayor costo, y pacientes cuyos problemas de salud requieren de este tipo de insumos<sup>4,5</sup>. Sin embargo, existen evidencias de que enfrentan problemas derivados de la necesidad de renovar sus equipos, de innovarse para atender los efectos de los cambios demográfico y epidemiológico, dado que la capacidad instalada puede ser insuficiente o inexistente<sup>6</sup>. Otro problema es la fragmentación del sistema nacional de salud, derivado de la heterogeneidad normativa y del presupuesto de las instituciones, lo cual tiene efectos sobre el acceso a los servicios y la calidad que se otorga<sup>3,7</sup>.

Por otro lado, no existe un concepto consensuado de AMAE: mientras que la Secretaría de Salud la circunscribe a hospitales de tercer nivel<sup>8</sup>, la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) promueve «que los especialistas profundicen en sus conocimientos y se adiestren en técnicas más complejas que, por sus características, requieran estudios y habilidades que van más allá de los objetivos de los cursos de especialización»<sup>9</sup>; y con base en ello, las instituciones realizan cursos de alta especialidad en todos los niveles de atención<sup>10</sup>.

El tercer nivel de atención, con algunos matices, es considerado de manera análoga por las distintas instituciones, concordando en que tiene la mayor capacidad resolutoria por los recursos tecnológicos y médicos, y cuya función asistencial se concentra en los problemas de mayor complejidad<sup>11-13</sup>.

De lo anterior surgieron dos cuestiones:

- ¿Es indistinto hablar de tercer nivel de atención y AMAE?
- ¿Qué implicaciones tiene la AMAE en el tercer nivel de atención?

El presente estudio fue realizado con el objetivo de lograr un concepto consensuado de AMAE para el tercer nivel de atención y las características que

identifican este tipo de servicios, y valorar la creación de una red de soporte interinstitucional en dicho nivel de atención.

## Material y métodos

Estudio cualitativo con médicos de 39 especialidades que tuvieran: registro en la Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos para la Salud, Consejo Mexicano de Certificación reconocido por del Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas, A.C., Comité Académico Universitario y cursos universitarios de alta especialidad vigentes en el año 2009 (Tabla 1).

Se realizaron 30 sesiones en la Academia Nacional de Medicina y 4 en el interior del país; asistieron 188 y 76 especialistas, de 37 y 22 hospitales, respectivamente. Participaron presidentes de consejos de certificación, coordinadores e integrantes de comités universitarios, profesores titulares de cursos de alta especialidad y médicos adscritos propuestos por autoridades de su hospital. Las guías de sesión se validaron por ronda de expertos y todas las sesiones fueron coordinadas por el mismo facilitador. El análisis se basó en la teoría fundamentada, enfatizando los datos generados con aspectos específicos de la práctica médica objeto de estudio<sup>14,15</sup>. Se sistematizaron las categorías derivadas de los temas abordados y, con base en ellas, se compararon e integraron las aportaciones concordantes en los diferentes grupos. Las divergencias fueron consideradas para no incluir puntos de vista no consensuados en el concepto final. Asimismo, se analizaron las relaciones intra- e intercategorías a fin de integrar los argumentos que responderían al objetivo del estudio (Tabla 2).

El tópico de la creación de una red de soporte interinstitucional fue complementado con entrevistas a directivos de hospitales de alta especialidad de tres instituciones públicas del sector salud. Los listados de equipamiento, infraestructura y morbilidad se realizaron con el criterio de mínimo indispensable para considerar un servicio de alta especialidad.

## Resultados

Los consensos se lograron bajo el criterio de contar con lo «mínimo indispensable» para asegurar servicios de alta especialidad y considerar la ubicación de los mismos, al interior de un hospital, como centro regional o como un instituto u hospital central de la especialidad en cuestión.

Tabla 1. Especialidades seleccionadas

Especialidad	Especialidad
1 Alergia e inmunología clínica	21 Medicina de rehabilitación
2 Anestesiología	22 Nefrología
3 Audiología, otoneurología y foniatría	23 Neumología
4 Cardiología	24 Neurocirugía
5 Cardiología pediátrica	25 Neurocirugía pediátrica
6 Cirugía cardiotorácica	26 Neurofisiología
7 Cirugía general	27 Neurología
8 Cirugía plástica y reconstructiva	28 Pediatría
9 Cirugía pediátrica	29 Psiquiatría
10 Dermatología	30 Oftalmología
11 Endocrinología	31 Oncología médica
12 Endocrinología pediátrica	32 Oncología pediátrica
13 Gastroenterología y endoscopia*	33 Oncología quirúrgica
14 Genética médica	34 Ortopedia
15 Ginecología y obstetricia	35 Pediatría
16 Hematología	36 Otorrinolaringología, cirugía de cabeza y cuello
17 Imagenología diagnóstica y terapéutica	37 Radiooncología
18 Infectología	38 Reumatología
19 Medicina del enfermo en estado crítico.	39 Terapia endovascular neurológica
20 Medicina nuclear	

\*Gastroenterología y endoscopia fueron consideradas una sola

Los acuerdos se centraron en que:

- Toda actividad médica de alta especialidad se orienta a la «atención de daños», y no a la reparación de estos, porque eso sugiere iatropatogenia.
- El criterio más importante de acceso a la AMAE son las complicaciones o la comorbilidad de padecimientos de alta frecuencia. Por ello, se propuso especificarlo como el perfil de alta complejidad para el diagnóstico o el tratamiento del paciente, con excepciones como oncología, en donde asumen que todo paciente con ese tipo de daño es tributario de servicios de alta especialidad.
- La tecnología ha de ser de última generación, reconociendo que, dada la economía y organización presupuestal del país, sería difícil cumplir cabalmente con esta premisa.
- La infraestructura sea planeada, y evitar improvisaciones que pueden afectar a la calidad de la atención.
- El costo y la calidad son elevados, por el hecho de que los terceros niveles concentran los recursos más caros y representan la mejor alternativa posible para implementar el diagnóstico e instituir el tratamiento resolutivo.
- El trabajo en equipo es un requisito básico. Se subrayó la corresponsabilidad profesional y la necesidad de contar con personal con un perfil interdisciplinario para garantizar la calidad de la atención.
- El proceso educativo en alta especialidad debe contar con una sólida plataforma tecnológica, tener acceso a las diversas fuentes internacionales de información y aprovechar particularmente la telemedicina, sin menoscabo de los cursos presenciales.

**Tabla 2. Categorías para el análisis**

- Implicaciones conceptuales de la AMAE
  - Atención o reparación de daños
  - Frecuencia del daño
  - Complejidad para el diagnóstico y tratamiento
  - Tecnología de última generación
  - Costo de la atención
  - Calidad de la atención
  - Trabajo por equipos de profesionales
  - Formación del personal
  - Experiencia del personal
  - Enfoque de la participación médica
- Condiciones para la práctica médica
  - Infraestructura
  - Oportunidad y suficiencia de recursos
    - Tecnológicos
    - Laboratorio
    - Plantillas de personal
- Accesibilidad a los servicios de alta especialidad
  - Perfil del paciente
  - Otras razones
- Valoración de una red de soporte interinstitucional

- El concepto universitario es un buen referente, porque no compara las especialidades, sino que establece la posibilidad de que todas, incluidas las de ámbito diferente al tercer nivel, puedan generar áreas de alta especialidad.
- No se ejerce la AMAE solo por estar adscrito en el tercer nivel de atención, pues la formación corresponde exclusivamente a aquella en que se desarrollan aptitudes diferentes a las logradas en la especialidad.
- No hay médicos de baja o alta especialidad, el desempeño se manifiesta a partir de los recursos existentes, y la oportunidad de capacitarse y realizar investigación.
- La investigación es un elemento indispensable del perfil profesional y, por lo tanto, deben existir condiciones que permitan su desarrollo, el de la institución y la medicina en general.
- El desempeño médico en la AMAE requiere profesionales con experiencia suficiente para resolver oportuna y correctamente los problemas o situaciones que se presenten, señalando que antigüedad no es sinónimo de experiencia.
- El criterio de referencia y contrarreferencia de pacientes debe considerar el perfil del paciente, su comorbilidad más que diagnósticos aislados, y dar prioridad a la valoración del estado de salud del paciente sobre el apego a

criterios de proyectos de investigación o limitantes administrativas.

- Para atender la demanda real de AMAE, es primordial mantener la capacidad resolutive del tercer nivel de atención, sin omitir la de niveles previos.

Como resultado de las sesiones con los expertos, el concepto de la AMAE que se propone es el siguiente:

Forma de realizar la práctica médica de una especialidad, en un determinado lugar, en donde la infraestructura es planificada y las condiciones para su ejercicio se caracterizan por contar con tecnología de punta, idónea, así como por la suficiencia y oportunidad de los insumos, no solo para la atención desde el punto de vista clínico y quirúrgico, sino también para la investigación, la formación y la actualización de recursos humanos competentes. Orientada hacia la atención de daños a pacientes cuyo perfil se caracteriza por la alta complejidad para el diagnóstico y el tratamiento, con costo elevado. Asimismo, donde se ofrece la mejor alternativa posible en relación a un determinado problema de salud, y para la cual se requiere tener la experiencia necesaria, así como la capacitación y actualización específicas en aspectos teóricos, metodológicos, técnicos y procedimentales de la especialidad, que garanticen la competencia y el adecuado desempeño, producto de profundizar e incorporar los avances de la especialidad misma, con profesionalismo, en donde el trabajo en equipo y la interdisciplinariedad constituyen la plataforma que sustenta la calidad de las acciones que recibe el paciente.

En relación con las condiciones para la práctica de alta especialidad, cada grupo de especialistas discutió los requerimientos idóneos desde el punto de vista de infraestructura, oportunidad y suficiencia de recursos, y tecnología, y listaron los procedimientos médicos o quirúrgicos que ameritan este tipo de servicios; así como las enfermedades que, en su opinión, podían ser resueltas en niveles previos de atención. En base a esto, se integraron catálogos de equipos, procedimientos y diagnósticos para cada una de las 39 especialidades participantes, los cuales fueron posteriormente complementados y validados por expertos tipo de cada disciplina. A continuación, se citan algunas observaciones de los especialistas respecto a las condiciones actuales de los servicios:

«Las instalaciones son adecuadas en espacio, pero deficientes en cosas específicas... No siempre hay tecnología de última generación disponible...

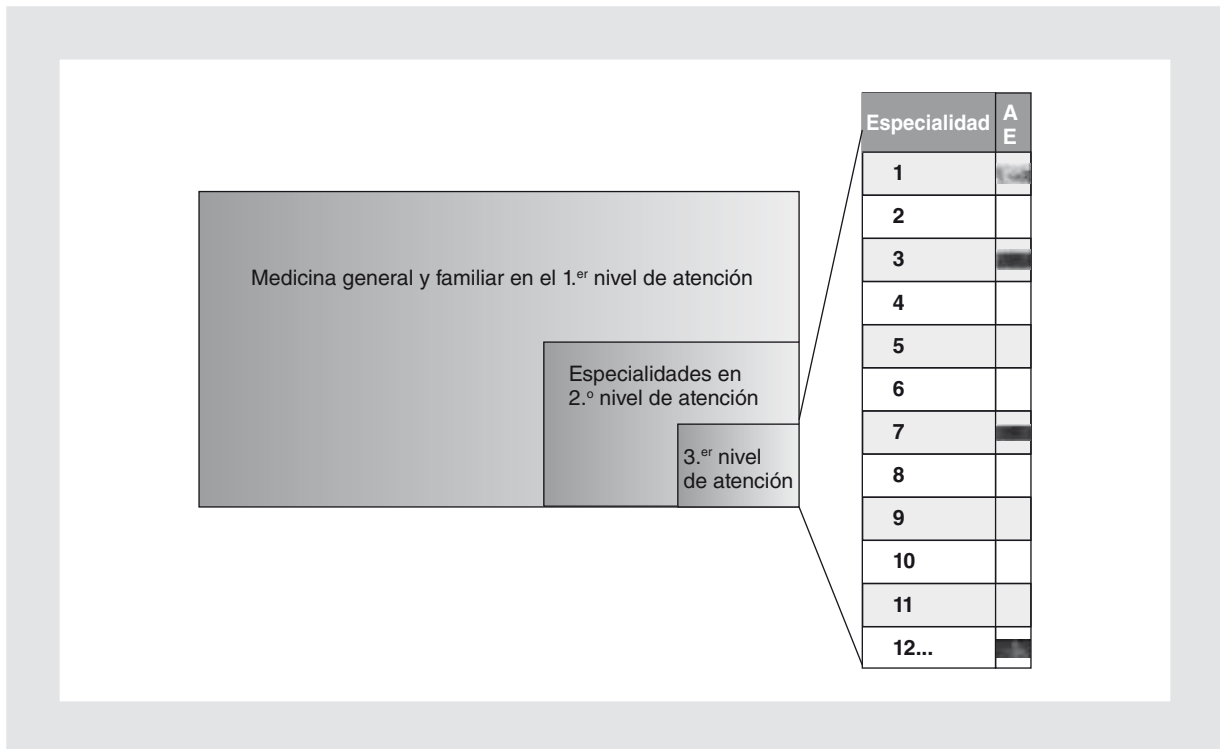


Figura 1. Ámbitos del ejercicio y desarrollo de las especializaciones médicas.

La estrategia más eficiente para asegurar la oportunidad y suficiencia de recursos es la subrogación de los servicios... Las licitaciones institucionales con frecuencia no se hacen con todos los elementos que la especialidad requiere, y eso es una limitante muy importante, pues se requiere el punto de vista de los médicos como instancia de selección para abatir costos y hacer eficiente el presupuesto... Es frecuente que no exista el personal capacitado para el trabajo en equipo que implica la alta especialidad... En cuanto a la formación de recursos humanos, médicos, es muy importante no perderlos ni tenerlos subocupados, y crear espacios de captura de talentos».

Acerca de valorar la creación de una red de soporte interinstitucional en servicios de alta especialidad, fue una propuesta que solo tuvo argumentos de soporte:

«¿Ventajas? ¡Todas! Sería una instancia de oportunidad para el adiestramiento y la formación de alta calidad... Se abatiría la duplicidad de servicios y se optimizaría la cobertura... Sería posible dar continuidad a las acciones y mejoraría la oportunidad en el diagnóstico y el tratamiento, sobre todo si se logra el expediente electrónico... Existirían bases de datos confiables y con perspectiva de sector salud... Estamos perdiendo oportunidades...».

## Discusión

Resulta evidente que la AMAE se generó en México como un concepto sin consenso. En el transcurso de la práctica, los especialistas implícitamente la consideraron como: la formación de más años de duración, una subespecialidad, el adiestramiento posterior y específico en alguna área de su disciplina, y un servicio de tercer nivel en donde se concentran los recursos tecnológicos e insumos de mayor complejidad como característica esencial.

Hablar de alta especialidad para identificar el grado de competencia médica caracterizada por el manejo de recursos más complejos conlleva a la profundización cada vez mayor en un campo de conocimiento específico (Fig. 1), con el efecto en los especialistas de fomentar la idea de mayor estatus por ubicarse en ambientes innovadores, asociados con el avance científico y tecnológico, y ser por eso un médico más distinguido; no obstante, que represente la fragmentación del paciente. En dicho contexto, ese mayor estatus relativo tiene también el riesgo de generar malestar en quienes, con el mismo grado de especialización, laboran en otras instituciones, hospitales, o incluso en otros niveles de atención, con recursos más limitados, pero potencial y competentemente con igual capacidad resolutoria.

Asimismo, conviene reflexionar que si cada especialidad genera más de un área específica de alta especialidad, y ello representa infraestructura, equipo y personal calificado para atender lo cada vez más raro, o menos frecuente, la necesidad o magnitud de los recursos se convertiría en una meta permanentemente inalcanzable. Actualmente, los especialistas –sin cursos de alta especialidad– son insuficientes para las necesidades del país, –genetistas, radiooncólogos, geriatras, entre otros tantos–, y si a eso se le agrega la merma derivada por los cursos de alta especialidad, cada vez habrá menor cantidad de médicos para la «atención convencional de la especialidad en cuestión».

«Todo laboratorio de genética que apoye el trabajo que se realiza en genética médica (médico genetista) debe contar con personal especializado (biólogos, químicos, técnicos) tanto en biología molecular como en citogenética clásica y molecular. Pero son campos tan amplios que la mayoría selecciona uno en donde es experto y realiza su maestría o doctorado, e incluso posdoctorado, en ellos... El personal puede ser insuficiente para trabajar en pruebas diagnósticas útiles en el trabajo asistencial del médico genetista»<sup>16</sup>.

Por otro lado, como la alta especialidad no otorga un grado diferente al especialista, y tampoco constituye en sí misma un nuevo nivel de atención, se requiere establecer su diferencia o su equivalencia con: la educación médica continua, entendida como la actualización en temas de vanguardia, científicos, tecnológicos y humanistas<sup>17</sup>; o «el conjunto de actividades de enseñanza-aprendizaje orientadas a desarrollar, mantener, ampliar, actualizar y profundizar los conocimientos, valores, actitudes y destrezas reconocidas dentro de las ciencias sociomédicas y clínicas que sirven para atender los problemas de salud de pacientes y de la población<sup>18</sup>; la subespecialidad, que según el *Royal College of Physicians and Surgeons of Canada* se caracteriza como un amplio cuerpo de conocimiento, aplicable más allá de la especialidad de origen<sup>19</sup>.

Lo anterior homologaría criterios curriculares para que los egresados de estas estrategias educativas sean ubicados equitativamente en el mercado laboral. La carencia actual de este grado de caracterización resulta no solo en el uso indistinto de términos, sino en una adscripción laboral imprecisa, con el riesgo de iatropatogenia por desempeño profesional en ámbitos ajenos a las competencias específicas; o bien especialistas subocupados por carecer de tecnología o de equipos de salud incompletos.

Otro aspecto interesante tiene que ver con la distinción entre AMAE y tercer nivel de atención. El primero incorpora los elementos de idoneidad para el ejercicio de la medicina especializada. Incluye los avances de la investigación, así como los adelantos tecnológicos y personal competente. Por el nivel de exigencia que demanda, representa un nicho innovador de la medicina, orientador de sus tendencias, aun cuando su práctica esté confinada a un pequeño segmento del gremio médico; y cuando sus aportes se difunden, son garantía para estar a la vanguardia o para crear nuevas especialidades o subespecialidades. En cambio, el tercer nivel de atención representa solo una fracción del sector que otorga los servicios en salud, al interior de los cuales puede haber o no servicios de alta especialidad.

El consenso logrado en el concepto de AMAE «en el tercer nivel de atención» puede ser un modelo al cual aspirar, cuando se logren modificar o establecer las condiciones normativas, administrativas, financieras y de desarrollo profesional que permitan cumplir con el perfil de servicios que dicho concepto demanda. En la actualidad, resulta mejor hablar de servicios de tercer nivel de atención, en lugar de alta especialidad; y al mismo tiempo, valorar dos propuestas reiteradamente citadas por los participantes.

- Diseñar áreas o servicios con enfoque interdisciplinario, sin interconsultantes, en donde todos sean médicos tratantes, con recursos compartidos y realizando trabajo en equipo.
- Crear centros de referencia para pacientes con perfiles específicos, lo cual aprovechará fortalezas como: docencia calificada, competencia específica y experiencia óptima; con ello, generar polos de desarrollo, desconcentración de recursos, fomento de la equidad en la atención de la población, investigación que abata la dependencia del exterior y ofrecer al paciente la mejor alternativa posible con tecnología de punta (Figs. 2 y 3).

Destaca que el concepto de «alta especialidad» es característico solo de nuestro país. El referente del desempeño médico y la organización del sistema de salud en el ámbito internacional son los niveles de atención generados, en el siglo pasado, a partir del *Dawson Report on the Future Provision of Medical and Allied Services, 1920*, en Gran Bretaña<sup>20</sup>. Reino Unido y Bélgica, por ejemplo, los tienen institucionalizados; en Latinoamérica existen con distinto valor y enfoque a cada uno; e incluso en EE.UU., en donde la atención es básicamente gerenciada por grandes corporaciones, no destaca el concepto en cuestión<sup>21</sup>.

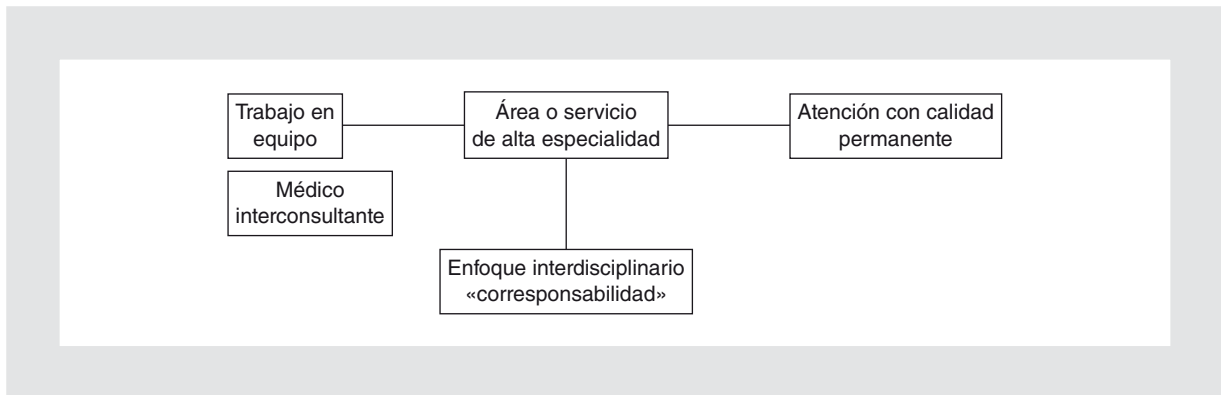


Figura 2. Propuesta: áreas de atención médica.

Los argumentos del concepto de AMAE en este trabajo implican, en realidad, una circunstancia utópica, por las condiciones que se requieren para la práctica, a lo cual se puede agregar la elevada aspiración del profesionalismo –característica relevante, común de los programas universitarios de posgrado–, cuyas variadas interpretaciones tienen como perspectiva una conducta con apego a: subordinar los propios intereses a los de otros; que responda a las necesidades sociales y manifieste compromiso con la comunidad; con valores humanísticos como la honestidad, integridad, altruismo, empatía, compasión; con compromiso continuo por la excelencia, la erudición y el avance científico; además de una actitud reflexiva sobre sus acciones y decisiones<sup>22</sup>. Aspectos por demás deseables pero difíciles de lograr si se reconocen y analizan las limitantes y condiciones actuales en que se practica la medicina especializada,

develadas por los participantes como parte de la realidad que viven en todas las instituciones del sector público del país.

Desde nuestro punto de vista, la práctica de una especialidad médica, cualquiera que sea su nivel de operación, más que buscar ámbitos restringidos, debiera difundirse para su dominio a todo médico involucrado en ella, bajo la idea de hacer «la buena práctica médica», que se sustenta en la ciencia, con cooperación del paciente y el médico, y que propicia que todos los servicios respondan a las necesidades de todas las personas<sup>23</sup>.

Deseamos señalar que el trabajo, metodológicamente, llevó consigo una muestra pequeña de cada especialidad, y que el nivel de exigencia en la selección de los participantes, además de algunas ausencias, propició que algunas de ellas quedaran subrepresentadas. Asistieron el 76.4% de los invitados.

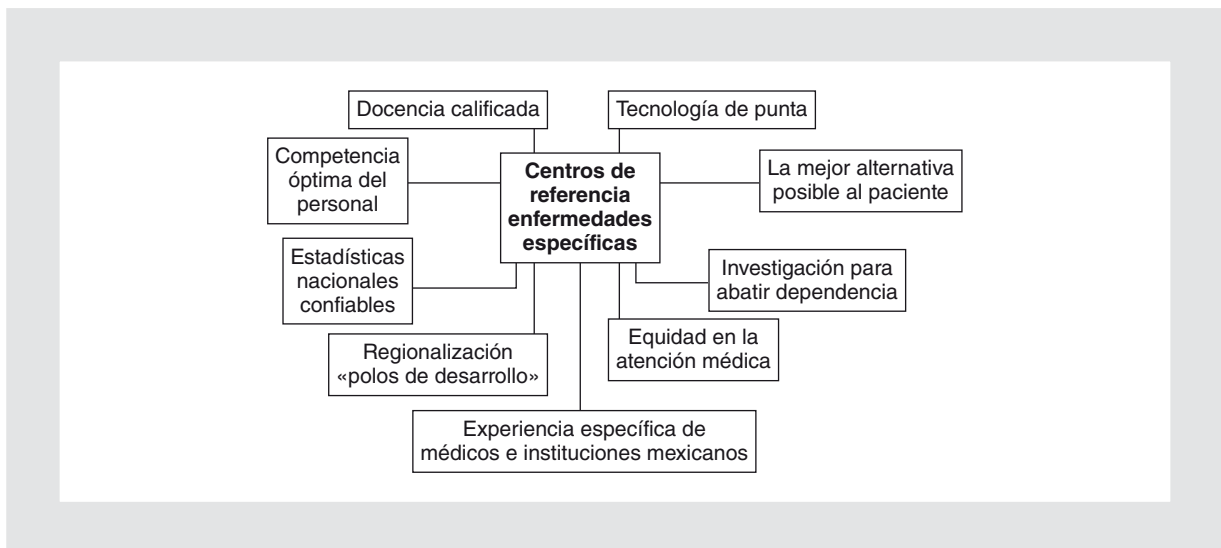


Figura 2. Propuesta: centros de referencia.

## Bibliografía

1. Secretaría de Salud. Programa Nacional de Salud 2007-2012. SS. México. p. 185.
2. Gobierno Federal. Ley General de Salud. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984 TEXTO VIGENTE. Última reforma DOF 10 de junio de 2011.
3. Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico de alta especialidad 2007-2012. SS. p. 75.
4. Aguirre-Gas H. Proyecto UMAE. Desarrollo y avances 2004-2006. Rev Med IMSS. 2008;46(5):571-80.
5. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. El Centro Médico Nacional 20 de noviembre, vanguardia de la medicina social en México. México, D. F.: 2012. Consultado el 31 de enero de 2012. Disponible en: <http://www.issste.gob.mx>
6. Wong, R. Diaz JJ. Health care utilization among older mexicans: Health and socioeconomic inequalities. Salud Pública de México. 2007;49(Supl. 4):S505-14.
7. Secretaría de Salud. México: Hacia la integración del Sistema Nacional de Salud. SS. México; 2010. p. 71.
8. Secretaría de Salud. La Atención Médica de Alta Especialidad en los Institutos Nacionales de Salud. En: Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta especialidad. SS. México, 2009. Consultado el 2 de febrero de 2010. Disponible en: [www.ccinshae.salud.gob.mx](http://www.ccinshae.salud.gob.mx)
9. Universidad Nacional Autónoma de México. Lineamientos operativos de los cursos de posgrado de alta especialidad en medicina. En: Normatividad académica. Reglamento general de estudios de posgrado. Facultad de Medicina. UNAM. Gaceta UNAM. 9 de octubre de 2006. Consultado el 2 de febrero de 2010. Disponible en: <http://fmposgrado.unam.mx/alumnos/legislación-rgep2006.pdf>
10. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. La alta especialidad médica. En: Residencias médicas. Un sistema de educación para médicos graduados con el fin de capacitarlos en el diagnóstico y tratamiento de patologías prevalentes. ISSSTE, México. 25 de mayo de 2011. Consultado el 28 de febrero de 2012. Disponible en: <http://sgm.issste.gob.mx/medica/enseñanza.php>
11. Instituto Mexicano del Seguro Social. Programas educativos. Estudios de posgrado. Sistema de especialización médica. IMSS. México, 2011. Consultado el 2 de febrero de 2012. Disponible en: <http://edumed.imss.gob.mx/edumed/pagSEspMed3.html>
12. Instituto Mexicano del Seguro Social. Procedimiento de educación continua y capacitación en el trabajo del personal para la atención de la salud. IMSS, México. 30 de marzo de 2010. Consultado el 29 de febrero de 2012. Disponible en: <http://edumed.imss.gob.mx/Normatividad/MarcoJuridico/ProgramasEducativos/Posgrado/procedimientos/2510-003-002.pdf>
13. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. ¿Cómo se clasifican las Unidades Médicas del ISSSTE? En: Boletín. 14 de septiembre de 2010. Año 2 Subdirección de atención Médica al derechohabiente. ISSSTE. México. Disponible en: <http://issste.gob.mx>
14. De la Torre G, Di Carlo E, Florido A, et al. Teoría fundamentada o Grounded Theory. «(Internet)» Facultad de Formación del Profesorado y Educación, Máster en Calidad y Mejora de la Educación. Métodos de Investigación. Universidad Autónoma de Madrid. Citado: 2001. Disponible en: [http://www.uacj.mx/DINNOVA/Documents/SABERES\\_Verano2001/curso\\_ti/Teoria-Fundamentada\\_\(trabajo\).pdf](http://www.uacj.mx/DINNOVA/Documents/SABERES_Verano2001/curso_ti/Teoria-Fundamentada_(trabajo).pdf)
15. De la Cuesta-Benjumea C. La teoría fundamentada como herramienta de análisis. En: Teoría y método. Cultura de los Cuidados. 2.º Semestre del 2006 Año X N.º 20.
16. Araujo-Solis MA. Comentarios de genética médica. Mecanograma no publicado. (Jefatura del Departamento de Genética Médica). UMAE. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Febrero de 2011.
17. Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior. Educación continua. ANUIES. Sin fecha. Consultado el 29 de febrero de 2012. Disponible en: [http://www.anuies.mx/e\\_continua/?clave=bienvenida.php](http://www.anuies.mx/e_continua/?clave=bienvenida.php)
18. Universidad Nacional Autónoma de México. Lineamientos para las actividades de educación médica continua. Facultad de Medicina, UNAM. México, 2002.
19. Royal College of Physicians and Surgeons of Canada. Areas of Focused Competence (Diploma) Program. Royal College. 2011. Consultado el 1 de marzo de 2012. Disponible en: [http://www.royalcollege.ca/public/credentials/afc\\_program](http://www.royalcollege.ca/public/credentials/afc_program)
20. Organización Panamericana de la Salud. Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Informe Dawson sobre El Futuro de los Servicios Médicos y Afines, 1920. Publicación Científica N.º 93, febrero 1964. (Traducción al castellano del Dawson Report on the Future Provision of Medical and Allied Services, 1920. Publicado con permiso de H. M. Stationery Office, Londres).
21. Van der Stuyft P, De Vos P. The relations among the various care levels is a key health determinant. Presentación oral. En: Congreso de higiene y epidemiología; 2007 noviembre 5-9; La Habana; 2008. Accesado en Internet: 13 de febrero, 2012.
22. Lynne MK. Professionalism in medicine: definitions and considerations for teaching. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2007;20:13-6.
23. El concepto de buena Atención Médica. En: Salud Pública de México. Marzo-abril 1990;32(2):245-7. (Fragmento de la introducción a Lee RI, Jones LW, The Fundamentals of good medical care. Chicago: The University of Chicago Press, 1933).

## Afrontando la residencia médica: depresión y burnout

Leora Velásquez-Pérez<sup>1\*</sup>, Ricardo Colin-Piana<sup>2</sup> y Margarita González-González<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Epidemiología; <sup>2</sup>Director de Enseñanza; <sup>3</sup>Unidad de Cognición y Conducta, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México, D.F.

### Resumen

*El trastorno depresivo mayor genera discapacidad, afecta a la salud mental y física, y al desempeño social, familiar y laboral (fenómeno de burnout o desgaste profesional).*

**Objetivo:** Evaluar cambios en el estado de salud emocional en médicos residentes de nuevo ingreso a los cursos de posgrado clínico del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) de la Ciudad de México. **Material y métodos:** Se obtuvo información sobre datos sociodemográficos, se aplicó la escala de Maslach Burnout Inventory (MBI-HS) y el inventario de depresión de Beck (BDI). Para evaluar cambios en el estado de salud se realizó seguimiento en el tiempo a los 6 y 12 meses posteriores a su ingreso. **Resultados:** Al ingreso, el 97.7% de los médicos se encontraban sin depresión, pero esto cambió ( $p = 0.008$ ), pues se incrementó la sintomatología depresiva leve ( $p = 0.02$ ). Con respecto al MBI-HS, hubo incremento en el agotamiento emocional significativo a los 6 y 12 meses posteriores. Los médicos de Psiquiatría fueron los más afectados en comparación con los de Neurología o Neurocirugía. **Conclusiones:** Es necesario realizar estudios exploratorios en médicos residentes para detectar sintomatología depresiva, síndrome de burnout o desgaste profesional, para actuar oportunamente y evitar la progresión.

**PALABRAS CLAVE:** Burnout. Desgaste profesional. Depresión. Médicos residentes. Residencia médica. Neurología.

### Abstract

*Among the most prevalent psychiatric disorders, major depressive disorder is related with high incapacity levels, affecting also physical and mental health, and social, family, and work activities (burnout).*

**Objectives:** This study assessed possible damage and emotional changes in a cohort of recently incoming medical residents to the postgraduate courses of the National Institute of Neurology and Neurosurgery of Mexico City. **Materials and methods:** We collected information on sociodemographic data, and we applied two instruments: the scale of Maslach Burnout Inventory (MBI-HS) and the Beck Depression Inventory (BDI). Candidates were followed over time, at six and 12 months afterwards. **Results:** When the authors analyzed depressive symptoms, they found that the percentage of medical residents without depression at baseline was 97.7% and at the second application, this percentage decreased statistically ( $p = 0.008$ ) and yet there was an increase in mild depressive symptoms ( $p = 0.017$ ). With respect to MBI-HS, there was high emotional exhaustion with a significant increase at six months after arrival. The psychiatry residents were those more affected. **Conclusions:** Exploratory research is needed to be performed among residents to detect depressive symptoms and burnout syndrome, to act in a timely manner and prevent the progression of these diseases.

**KEY WORDS:** Burnout. Depression. Medical residents. Medical residency. Neurology.

### Correspondencia:

\*Leora Velásquez-Pérez

Jefa del Departamento de Epidemiología

Instituto Nacional de Neurología

y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Insurgentes Sur, 3877

Col. La Fama, Del. Tlalpan, C.P. 14269, México, D.F.

E-mail: leoravelasquez@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 31-10-2012

Fecha de aceptación: 18-02-2012



## Introducción

El trastorno depresivo mayor es actualmente uno de los padecimientos psiquiátricos con mayor prevalencia en la población mundial (3-5%)<sup>1-4</sup>. Repercute negativamente en los ámbitos biológico, psicológico y social de quienes lo padecen. De acuerdo a los criterios de diagnóstico establecidos por la Asociación Psiquiátrica Americana en su *Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales* versión IV (DSM IV)<sup>4</sup>, se caracteriza por la ocurrencia de uno o más episodios depresivos en los que al menos durante dos semanas se presenta el estado emocional caracterizado por: ánimo depresivo, pérdida generalizada del interés o la percepción del placer en casi todas las actividades, acompañados por al menos otros cuatro síntomas de una lista que incluye: cambios de apetito o peso, del sueño y en la actividad psicomotora; falta de energía; sentimientos de infravaloración o culpa; dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones, y pensamientos recurrentes de muerte o ideación suicida. Para indicar la existencia de un episodio depresivo mayor, un síntoma debe ser de nueva presentación o empeorar si se compara con el estado del sujeto antes de la aparición del episodio. Los síntomas deben estar presentes la mayor parte del día, casi cada día, durante al menos dos semanas consecutivas. El episodio debe ir acompañado de malestar clínicamente significativo o de deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo. Este problema puede ser crónico o recurrente y condicionar un deterioro sustancial en las capacidades de los individuos para cuidarse por sí mismos o cumplir con sus responsabilidades diarias<sup>5</sup>.

La depresión afecta a la vida laboral de las personas y condiciona la disminución en su efectividad en el trabajo, fenómeno conocido como síndrome de *burnout* o desgaste profesional<sup>6</sup>, que, cuando se trata de personal médico o paramédico, puede considerarse más severo, ya que se pueden presentar un mayor número de accidentes o iatrogenias por el carácter de la profesión, y los enfermos pueden ser atendidos con un déficit en la calidad y calidez que se merecen, lo cual repercute en el proceso de curación<sup>7</sup>.

A mediados de la década de 1970, el psiquiatra H. Freudenberger describió el síndrome *burnout* o desgaste profesional, aunque no con tal nombre, como una enfermedad psiquiátrica que experimentaban algunos profesionales que trabajaban en instituciones cuyo objeto de trabajo eran las personas.

El psiquiatra laboraba en una clínica de Nueva York y observó que la mayoría de los voluntarios que trabajaban con toxicómanos, en un periodo determinado (normalmente un año), presentaban pérdida de energía notoria que progresaba hasta llegar al agotamiento y presencia de síntomas de ansiedad y depresión, así como desmotivación en su trabajo y agresividad con los pacientes.

Su definición reagrupaba diversas manifestaciones de tensión que se daban en personas «adictas al trabajo»:

«Sensación de fracaso y una existencia agotada o gastada que resulta de una sobrecarga por exigencias de energías, recursos personales y fuerza espiritual del trabajador».

En 1976, la psicóloga Maslach utilizó el término «*burnout*», empleado hasta entonces por abogados californianos para describir el proceso gradual de pérdida de responsabilidad profesional y desinterés cínicamente entre compañeros de trabajo, para referirse a un conjunto de respuestas emocionales que afectaban a los profesionales. Determinó que los afectados sufrían «sobrecarga emocional» o síndrome de «*burnout*», que definió como «síndrome de agotamiento emocional, despersonalización y baja realización personal que puede ocurrir entre individuos cuyo trabajo implica atención o ayuda a personas»<sup>8,9</sup>.

Esta enfermedad, caracterizada por el estrés, suele provocar «tensión» al interactuar y tratar reiteradamente con otras personas, y se manifiesta en diferentes aspectos.

Se considera que las personas que realizan actividades que implican un mayor grado de estrés laboral son más susceptibles a padecer el trastorno depresivo y a presentar con mayor frecuencia el síndrome de *burnout* o desgaste profesional. Por ello, se considera que los médicos residentes, que se encuentran inscritos en programas de entrenamiento en especialidades médicas que requieren de su estancia durante varios años en unidades hospitalarias, desarrollando trabajo clínico intensivo, y por la carga laboral que desempeñan, son sujetos con una alta probabilidad de presentar este fenómeno, por lo que hemos considerado importante evaluarlo en la cohorte de médicos residentes de nuevo ingreso y darle seguimiento con una segunda evaluación a los seis meses de efectuada la primera, para tratar de valorar y detectar a los posibles afectados, y de este modo intervenir con oportunidad, tanto por la salud de los médicos como por la calidad de atención hacia los enfermos.

## Material y métodos

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez es un instituto nacional de salud del gobierno mexicano, localizado en la Ciudad de México, cuyos objetivos son la asistencia, la investigación y la docencia en las neurociencias. Dentro de sus planes y programas de estudio, destaca la formación de médicos especialistas en Neurocirugía, Neurología y Psiquiatría, así como de subespecialistas en Neurorradiología, Neuroanestesia, Neurooftalmología, Neurootología, Terapia endovascular neurológica y Neurofisiología clínica. Además, ofrece veinte diferentes planes de estudio para médicos especialistas (*fellowships*).

El equipo neuroquirúrgico está conformado por 12 médicos adscritos y residentes de primero a quinto año, que atienden a la unidad de hospitalización con capacidad para 57 camas, la Unidad Neuroquirúrgica, que alberga cuatro salas, la sala de recuperación, con doce camas, y una central de monitoreo de última generación. La planeación quirúrgica se decide colegiadamente en sesiones semanales; establecido el diagnóstico y el tratamiento, el paciente egresa para su seguimiento en la consulta externa. El promedio mensual de egresos es de 200, con un índice de ocupación del 90%. Los ingresos provienen principalmente del Servicio de Urgencias y la consulta externa.

En el Servicio de Neurología, el promedio mensual de egresos es de 55, con un índice de ocupación del 90-95%. La hospitalización es atendida por seis neurólogos en 41 camas para neurología general. Además, en la consulta ambulatoria se atiende a centenares de enfermos anualmente con enfermedades como enfermedad vascular cerebral, cefaleas y epilepsia, esclerosis múltiple, neurocisticercosis, enfermedades de nervio, músculo y neuropsiquiátricas, entre las principales.

Los ingresos provienen principalmente del Servicio de Urgencias y de la consulta externa. La enseñanza del residente es responsabilidad del médico adscrito designado como revisor y de sus compañeros de mayor jerarquía a través de la visita general con la presencia de los revisores, enfermeras, trabajadoras sociales y médicos residentes. La enseñanza se complementa con las sesiones bibliográficas, anatómicas y de casos clínicos donde se discuten exhaustivamente problemas de diagnóstico y/o tratamiento.

En la Unidad de Psiquiatría se proporciona atención a 24 pacientes hospitalizados, además de otorgar

consultas en los servicios de urgencias y en el área ambulatoria, así como interconsultas para los pacientes hospitalizados de las áreas de Neurología y Neurocirugía.

Realizamos un estudio de tipo observacional, se empleó una encuesta autoaplicable a todos los médicos residentes (Neurocirugía, Neurología y Psiquiatría) al momento de su ingreso al primer año del curso de especialidad, el 1 de marzo de 2010. Se les informó sobre el motivo del estudio, se les mencionó que la información generada y analizada sería confidencial y que en nada interferiría con sus actividades académicas el hecho de que no quisieran participar. Este mismo procedimiento de aplicación de la encuesta se llevó a cabo 6 y 12 meses después del ingreso de los médicos residentes, en septiembre de 2010 y abril de 2011, respectivamente. Se informó también que para aquel médico que estuviese interesado en recibir información respecto al resultado de su estudio, de manera confidencial y de forma personal, era necesario que anotara sus datos de identificación para contactar con él y entregarle sus resultados posteriormente.

Mediante la aplicación de una cédula, se obtuvo información sobre sus datos sociodemográficos y se aplicaron dos instrumentos: uno para evaluar el síndrome de *burnout* y otro para las manifestaciones de la depresión. Para el síndrome de *burnout* o desgaste profesional, se aplicó la escala de MBI-HS, instrumento validado<sup>9</sup> que consta de 22 reactivos que evalúan tres subescalas: agotamiento emocional, despersonalización y realización personal<sup>8</sup>. Las puntuaciones para la escala MBI-HS se clasificaron sobre la base a la norma americana y adaptación catalana, determinando las categorías de bajo, medio y alto para cada una de las dimensiones<sup>8</sup>.

El inventario de depresión de Beck, creado por el psicólogo conductista A. T. Beck, es un cuestionario autoadministrado que consta de 21 preguntas de respuesta múltiple. Es uno de los instrumentos más comúnmente utilizados para medir la intensidad de una depresión. Las versiones más actuales de este cuestionario pueden ser utilizadas en personas a partir de 13 años de edad<sup>10</sup>.

Está compuesto por ítems relacionados con síntomas depresivos, como la desesperanza e irritabilidad, cogniciones como culpa o sentimientos como estar siendo castigado, así como síntomas físicos relacionados con la depresión, tal como fatiga, pérdida de peso y de apetito sexual. Existen tres versiones del BDI: la original, publicada en 1961; la revisión de 1971, bajo el título de BDI-1A, y el BDI-II, publicado en 1996.

El inventario de depresión de Beck es bastante utilizado como herramienta de evaluación de la depresión por profesionales de la salud e investigadores en diversas áreas. Si bien el resultado del BDI no es suficiente para establecer el diagnóstico de depresión, es necesario realizar evaluaciones complementarias como la entrevista psicológica o psiquiátrica, en el contexto psicológico y social de la persona entrevistada, pero es una herramienta útil para la detección o tamizaje en un grupo.

Los 21 ítems evalúan un amplio espectro de síntomas depresivos, sistematiza cuatro alternativas de respuesta para cada reactivo, que evalúan la gravedad/intensidad y se presentan igualmente ordenadas de menor a mayor gravedad. Los puntos de corte aceptados para graduar la intensidad/severidad son los siguientes: no depresión (0-9 puntos), depresión leve (10-18 puntos), depresión moderada (19-29 puntos) y depresión grave (> 30 puntos)<sup>10,11</sup>.

Los datos obtenidos los codificamos y capturamos en una base de datos, realizamos el análisis estadístico con el programa estadístico SPSS versión 19. Obtuvimos frecuencias simples, medidas de tendencia central y dispersión, y realizamos una comparación de proporciones con el estadístico de Chi<sup>2</sup>, considerando como estadísticamente significativo una  $p \leq 0.05$ .

## Resultados

En la primera y segunda aplicación de los instrumentos obtuvimos 43 encuestas, de las cuales 17 (40%) fueron del sexo femenino y 26 (60%) del masculino. El promedio de edad fue de 25 años, con un rango de 24 a 41. En la tercera aplicación fueron 32 sujetos, de los cuales 15 (47%) eran mujeres y 17 (53%) hombres, y la edad promedio fue de 29 años, con un rango de 25 a 33 años.

En cuanto al lugar de residencia habitual al inicio del estudio, el 44% residía en el Distrito Federal, el 42% en provincia y el 14% en el extranjero.

Con respecto a su estado civil, encontramos que el 74.4% estaba soltero, el 23.3% casado y el 2.3% se encontraba viviendo en unión libre. El 9% tenía hijos y el 91% aún no.

Al analizar sobre el tipo de estudios de posgrado que iniciarían, encontramos que el 33% iniciaría una especialidad médica y el 67% una subespecialidad.

Se analizó el sitio donde habían realizado sus estudios de licenciatura, y se encontró que el 74% provenía de universidades públicas y el 26% de instituciones privadas.

Con respecto al tipo de convivencia familiar, detectamos que el 40% vivía con su familia y el 60% solos en el momento de ingresar a la especialidad o subespecialidad médica.

Con relación a la situación de su vivienda, encontramos que el 52% la rentaba, el 19% contaba con vivienda propia, el 14% vivía con familiares y no pagaba renta, el 12% vivía en la residencia médica y solo el 3% con amistades.

Cuando analizamos el antecedente de padecer algún tipo de enfermedad o sintomatología, encontramos que al inicio la principal manifestación que referían eran trastornos gastrointestinales en un 25.6%, y en la segunda y tercera aplicación fue en un 22% en ambas ocasiones. La segunda manifestación en frecuencia que padecían los médicos residentes al inicio fueron las alteraciones musculoesqueléticas, referían dolor en cuello y espalda. El resto de las manifestaciones se presentan en la tabla 1.

El promedio de la sintomatología depresiva que obtuvimos al momento del ingreso fue de 3.53 con desviación estándar (DE) de 3.70 versus 6.74 DE de 8.39 obtenido a los seis meses, y de 5.44 y una DE de 4.79 al año del ingreso (Tabla 2).

Al analizar la sintomatología depresiva, encontramos que el porcentaje de médicos residentes sin depresión al inicio era del 97.7%, que disminuyó en las subsecuentes aplicaciones de forma significativa. Sin embargo, a los seis meses de su ingreso se presentaron casos de depresión leve, moderada y grave que en un inicio no existían, lo cual también fue estadísticamente significativo; mientras que al año de ingreso el mayor porcentaje de médicos se encontraba nuevamente sin depresión (84.4%) o con depresión leve (15.6%) (Tabla 2).

Con respecto a la escala de MBI-HS, encontramos que la despersonalización en los médicos residentes al inicio en la mayoría era baja (72.1%) y se mantuvo en niveles bajos en el 100% en la segunda aplicación; sin embargo, al año la despersonalización se incrementó a niveles de medios y altos (21.9%) y en ambas subescalas. Al comparar los resultados obtenidos al inicio de la especialidad con respecto al año, observamos cómo se incrementó estadísticamente la alta despersonalización (Tabla 3).

En cuanto a la realización personal, fue notorio cómo la autopercepción de los médicos se incrementó al paso del tiempo y cada vez en mayor intensidad (Tabla 3).

En relación al agotamiento emocional, observamos claramente cómo los médicos, conforme pasan

**Tabla 1. Trastornos que presentaban los médicos residentes a su ingreso a la institución**

Alteraciones	Primera aplicación del cuestionario (%)	Segunda aplicación* del cuestionario (%)	Tercera aplicación* del cuestionario (%)	P
Ninguna	46,5	52.2	43.8	0.80
Gastrointestinal	25,6	21.7	21.9	0.86
Musculoesquelética	11,7	13	6.3	0.56
Respiratoria	9,3	4.3	12.5	0.46
Psicológica	4,7	8.7	6.3	0.68
Neurológica	2,3			
Total	100	100		

\*Aplicación a los 6 y 12 meses respectivamente.

n: frecuencia; %: porcentaje; p: significancia estadística ( $p \leq 0.05$ ).

los seis primeros meses, se agotan de forma significativa, y este agotamiento continúa al año pero con un aumento en niveles altos ( $p = 0.0031$ ) (Tabla 3).

Cuando analizamos cada uno de los reactivos que conforman la escala MBI-HS, fue notorio el cambio que se produjo en los médicos en lo concerniente a cinco reactivos, específicamente relacionados con el agotamiento emocional, agotamiento físico y frustración:

- «Me siento emocionalmente agotado por mi trabajo», ya que al inicio solo el 4.7% percibía esto varias veces a la semana; sin embargo, a los 6 y 12 meses esta sensación de agotamiento se incrementó de varias veces a la semana y diario en un 30.4 y 28.2%, respectivamente.
- «Me siento cansado al final de la jornada de trabajo», ya que claramente pudimos ver cómo al inicio solo el 18.6% señalan que esto les ocurre varias veces o diario, a los seis meses esto se incrementa al 43.4% para disminuir al año, pero nunca como en un principio.
- «Me siento fatigado cuando me levanto de la cama y tengo que ir a trabajar», donde observamos cómo el porcentaje de médicos que en un inicio refirieron que «nunca» se sentían fatigados (11.6%) cambió al año de iniciar la residencia médica a «varias veces a la semana y diario» (28.1%).
- «Me siento quemado por mi trabajo», donde apreciamos cómo al inicio de la residencia ninguno de los médicos tenía esta percepción de forma diaria; sin embargo, a los seis meses se incrementa al 13% y al año se presenta en el 9.4% de ellos.

- «Me siento frustrado en mi trabajo», donde apreciamos cómo al inicio solo el 2.3% de los médicos referían que esto ocurría una vez a la semana; sin embargo, a los seis meses de su ingreso el 56.7%

**Tabla 2. Sintomatología depresiva en médicos residentes de acuerdo al BDI**

Puntaje	Número de aplicación	%	p
0-9 (Sin depresión)	1. <sup>a</sup>	97.7	0.008
	2. <sup>a</sup>	73.9	
	3. <sup>a</sup>	84.4	
10-18 (Leve)	1. <sup>a</sup>	0	0.02
	2. <sup>a</sup>	17.4	
	3. <sup>a</sup>	15.6	
19-29 (Moderada)	1. <sup>a</sup>	2.3	
	2. <sup>a</sup>	4.3	
	3. <sup>a</sup>	–	
≥ 30 (Grave)	1. <sup>a</sup>	0	
	2. <sup>a</sup>	4.3	
	3. <sup>a</sup>	–	
Encuestas	Medias del BDI	DE	p
1. <sup>a</sup> aplicación	3.53	3.706	p = 0.000
2. <sup>a</sup> aplicación	6.74	8.395	
3. <sup>a</sup> aplicación	5.44	4.792	

Significancia estadística:  $p \leq 0.05$ .

Tabla 3. Distribución de los diferentes factores y subescalas del MBI-HS en médicos residentes del INNN

Factores del inventario de Burnout	N.º de aplicación	Subescalas			p
		Bajo (%)	Medio (%)	Alto (%)	
Despersonalización	1. <sup>a</sup>	72.1	18.6	9.3	0.233
	2. <sup>a</sup>	100			
	3. <sup>a</sup>	56.3	21.9	21.9	
Realización personal	1. <sup>a</sup>	74.4	18.6	7.4	0.680*
	2. <sup>a</sup>				
	3. <sup>a</sup>	71.9	12.5	15.6	
Agotamiento emocional	1. <sup>a</sup>	76.7	14.0	9.3	0.0031
	2. <sup>a</sup>	43.5	21.7	34.8	
	3. <sup>a</sup>	50.0	12.5	37.5	

\* $\chi^2$  corrección de Yates.

refirieron que esta percepción incrementó en la frecuencia de presentación, y al año disminuyó al 37.6% los que sienten esta frustración de una o varias veces a la semana a diario (Tabla 4).

Pese a lo anterior, encontramos reactivos cuyas respuestas claramente señalan cómo la percepción de los médicos se incrementa con respecto a la experiencia, seguridad, eficacia en los conocimientos y prácticas médicas adquiridas durante el paso del tiempo; la pregunta «Trato muy eficazmente los problemas de mis pacientes» muestra cómo al inicio ninguno de los médicos considera que esto ocurría diariamente; sin embargo, a los seis meses el 82.6% perciben que esto ocurre varias veces a la semana o a diario, y al año esta percepción es aún mayor, percibiéndose en el 90.7% de los médicos residentes.

En el reactivo: «Puedo crear fácilmente una atmósfera relajada con mis pacientes», apreciamos cómo al inicio los médicos referían que esto ocurría varias veces a la semana en un 46.5%, mientras que a los seis meses el 87% refirió que esto ocurría varias veces a la semana o a diario, y al año se incrementó en el 90.6%.

Con respecto al reactivo «He conseguido muchas cosas útiles en mi profesión», el porcentaje de los médicos residentes que referían que esto ocurría varias veces a la semana y a diario, en un inicio, a los 6 y 12 meses de su ingreso a la residencia médica, fue del 76.8, 78.3 y 87.5%, respectivamente (Tabla 4).

Los resultados obtenidos de acuerdo a las escalas y subescalas del MBI-HS, estratificando por las tres grandes especialidades médicas, reveló que los médicos residentes de Psiquiatría son los que presentan el más alto porcentaje de despersonalización a partir de los seis meses (33.3%) de su ingreso, comparado con los médicos residentes de Neurología (17%) y Neurocirugía (22%), y lo mismo se aprecia a los 12 meses (33 vs 0 y 4%), respectivamente (Tabla 5).

Con respecto a la realización personal, se observa cómo los médicos residentes de Neurología son los que manejan los niveles más bajos de realización personal, tanto al inicio (62.5%) como a los 6 y 12 meses (100%), respectivamente, con respecto a los médicos de Neurología y Neurocirugía, quienes al año tienen una percepción de realización personal media (30%) y alta (66.6%) (Tabla 5).

Las especialidades médicas donde se detectaron a los médicos con los mayores porcentajes de alto agotamiento emocional al año de iniciar la residencia médica fueron las de Psiquiatría (66.5%), siguiéndole Neurocirugía (44%) y por último los de Neurología (0%) (Tabla 5).

Cuando estratificamos los datos referentes a la sintomatología depresiva de los médicos residentes de acuerdo a las tres grandes especialidades que concentra el INNN, encontramos que tanto los hombres como las mujeres al inicio del estudio, independientemente de la especialidad o subespecialidad médica

**Tabla 4. Frecuencia de respuesta a los diferentes reactivos del MBI-HS**

Preguntas	Aplica	Opciones de frecuencia						
		Nunca (%)	Pocas veces al año o menos (%)	Una vez al mes o menos (%)	Pocas veces al mes (%)	Una vez a la semana (%)	Varias veces a la semana (%)	A diario (%)
Me siento emocionalmente agotado por mi trabajo	1. <sup>a</sup>	14	23.3	30.2	16.3	11.6	4.7	
	2. <sup>a</sup>	13	26.1	17.4	4.3	8.7	21.7	8.7
	3. <sup>a</sup>	12.5	21.9	15.6	9.4	12.5	18.8	9.4
Me siento cansado al final de la jornada laboral	1. <sup>a</sup>	4.7	16.3	23.3	20.9	16.3	16.3	2.3
	2. <sup>a</sup>	8.7	17.4	8.7	8.7	13	26.1	17.4
	3. <sup>a</sup>	6.3	6.3	18.8	15.6	18.8	25.0	9.4
Me siento fatigado cuando me levanto de la cama y tengo que ir a trabajar	1. <sup>a</sup>	11.6	27.9	23.3	11.6	7.0	18.6	
	2. <sup>a</sup>	17.4	17.4	8.7	8.7	4.3	4.8	8.7
	3. <sup>a</sup>	9.4	15.6	21.9	9.4	15.6	25.0	3.1
Comprendo fácilmente cómo se sienten los pacientes	1. <sup>a</sup>	2.3				7.0	37.2	53.5
	2. <sup>a</sup>	4.3	4.3	4.3	13	8.7	21.7	4.5
	3. <sup>a</sup>					15.6	34.4	50.0
Creo que trato a algunos pacientes como si fueran objetos impersonales	1. <sup>a</sup>	62.8	23.3	7.0	2.3	2.3	2.3	
	2. <sup>a</sup>	65.2	13	8.7	4.3	4.3		4.3
	3. <sup>a</sup>	65.6	21.9		6.3	3.1		3.1
Trabajar todo el día con mucha gente es un esfuerzo	1. <sup>a</sup>	32.6	34.9	11.6	7.0	4.7	4.7	
	2. <sup>a</sup>	39.1	21.7	4.3	8.7	8.7		17.4
	3. <sup>a</sup>	46.9	18.8	12.5	6.3	12.5		3.1
Trato muy eficazmente los problemas de mis pacientes	1. <sup>a</sup>					9.3	46.5	44.2
	2. <sup>a</sup>					13	47.8	39.1
	3. <sup>a</sup>					6.3	34.4	59.4
Me siento «quemado» por mi trabajo	1. <sup>a</sup>	39.5	32.6	11.6	7	4.7	4.7	
	2. <sup>a</sup>	21.7	17.4	26.1	8.7	8.7	4.3	13
	3. <sup>a</sup>	28.1	21.9	12.5		18.8	9.4	9.4
Creo que influyo positivamente con mi trabajo en la vida de los pacientes	1. <sup>a</sup>			4.7	4.7	25.6	65.1	
	2. <sup>a</sup>		4.3		8.7	4.3	30.4	52.2
	3. <sup>a</sup>					9.74	34.4	56.3
Me he vuelto más insensible con la gente desde que ejerzo esta profesión	1. <sup>a</sup>	46.5	23.3	14.0	4.7	7.0	2.3	2.3
	2. <sup>a</sup>	56.5	17.4			13	8.7	4.3
	3. <sup>a</sup>	46.9	25.0	9.4		12.59.4		6.3
Me preocupa el hecho de que este trabajo me endurezca emocionalmente	1. <sup>a</sup>	48.8	3	4	1	3		
	2. <sup>a</sup>	52.2	34.8	4.3		4.3		4.3
	3. <sup>a</sup>	53.1	21.9	3.1	3.1	6.3	3.1	9.4

Continúa

Tabla 4. Frecuencia de respuesta a los diferentes reactivos del MBI-HS (continuación)

Preguntas	Aplica	Opciones de frecuencia						
		Nunca (%)	Pocas veces al año o menos (%)	Una vez al mes o menos (%)	Pocas veces al mes (%)	Una vez a la semana (%)	Varias veces a la semana (%)	A diario (%)
Me siento muy activo	1. <sup>a</sup>			2.3	14	41.9	41.9	
	2. <sup>a</sup>		4.3	4.3	4.3	21.7	26.1	39.1
	3. <sup>a</sup>		3.1		3.1	21.9	40.6	31.3
Me siento frustrado en mi trabajo	1. <sup>a</sup>	55.8	34.9	4.7	2.3	2.3		17.4
	2. <sup>a</sup>	17.4	8.7	8.7	17.4	13	17.4	3.1
	3. <sup>a</sup>	37.5	15.6		9.4	21.9	12.6	7.0
Creo que estoy trabajando demasiado	1. <sup>a</sup>	18.6	46.5	11.6	7.0	7.0	2.3	17.4
	2. <sup>a</sup>	17.4	8.7	8.7	17.4	13	17.4	6.3
	3. <sup>a</sup>	12.5	21.9	21.9	6.3	12.9	18.8	
Realmente no me preocupa lo que les ocurre a mis pacientes	1. <sup>a</sup>	81.4	14.0	2.3		2.3		
	2. <sup>a</sup>	73.9	17.4			8.7		3.1
	3. <sup>a</sup>	71.9	12.5	3.1	3.1	3.1		
Trabajar directamente con personas me produce estrés	1. <sup>a</sup>	51.2		30.2	9.3	7.0	2.3	8.7
	2. <sup>a</sup>	34.8	30.4	13	4.3		8.7	3.1
	3. <sup>a</sup>	46.9	25.0	9.4	6.3	3.1	6.3	
Puedo crear fácilmente una atmósfera relajada con mis pacientes	1. <sup>a</sup>			7.0	7.0	39.5	46.5	43.5
	2. <sup>a</sup>			8.7	4.3		43.5	40.6
	3. <sup>a</sup>	3.1		3.1		3.1	50.0	34.9
Me siento estimulado después de trabajar con mis pacientes	1. <sup>a</sup>			2.3	9.3	9.3	44.2	39.1
	2. <sup>a</sup>		4.3		4.3	13	39.1	31.3
	3. <sup>a</sup>	3.1		6.3	6.3	9.4	43.8	32.6
He conseguido muchas cosas útiles en mi profesión	1. <sup>a</sup>			4.7		18.6	44.2	26.1
	2. <sup>a</sup>				4.3	17.4	52.2	40.6
	3. <sup>a</sup>	3.1		6.3	3.1		46.9	
Me siento acabado	1. <sup>a</sup>	65.1		25.6	2.3	4.7	2.3	
	2. <sup>a</sup>	39.1	21.7	13	8.7	4.3	4.3	8.7
	3. <sup>a</sup>	46.9	12.5	15.6	6.3	6.3	9.4	5.1
En mi trabajo trato los problemas emocionales con mucha calma	1. <sup>a</sup>		4.7	4.7	9.3	2.3	39.5	39.5
	2. <sup>a</sup>	8.7	4.3		8.7	26.1	34.8	17.4
	3. <sup>a</sup>	3.1	6.3	6.3	3.1	15.6	53.1	12.5
Siento que los pacientes me culpan por alguno de sus problemas	1. <sup>a</sup>	67.4	16.3	11.6	2.3			2.3
	2. <sup>a</sup>	65.2	21.7	13				
	3. <sup>a</sup>	68.8	18.8	3.1		6.3	3.1	

Aplica: Se refiere a la ocasión en que fueron aplicados los instrumentos, es decir, si fue la primera, segunda o tercera vez.

**Tabla 5. Subescalas del MBI-HS de acuerdo a la especialidad médica que cursaban los médicos residentes**

Escala burnout	Neurología (%)			Neurocirugía (%)			Psiquiatría (%)		
	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	3. <sup>a</sup>	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	3. <sup>a</sup>	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>	3. <sup>a</sup>
Despersonalización									
Bajo	62.5	100	83	81.8	100	74	60	100	33.3
Medio	31.3	0	17	9.1	0	22	20	0	33.3
Alto	6.3	0	0	9.1	0	4	20	0	33.3
Realización personal									
Bajo	62.5	100	100	81.8	100	70	60	100	33.3
Medio	31.3	0	0	9.1	0	13	20	0	33.3
Alto	6.3	0	0	9.1	0	17	20	0	33.3
Agotamiento emocional									
Bajo	56.3	57.1	100	86.4	75	39	100	50	33.3
Medio	31.3	14.3	0	4.5	16.7	17	0	25	0
Alto	12.5	0	0	9.1	0	44	0	25	66.6

que cursarían, se encontraban sin depresión, a excepción del 11% de las mujeres que se iniciarían en la especialidad de Neurología. No obstante, a los seis meses se observó un incremento de médicos con depresión leve-moderada en las mujeres que cursaban la especialidad de Psiquiatría, pero fue notable cómo al año de la evaluación disminuyeron notablemente los casos de depresión moderada y la mayoría se encontraba ya sin depresión o bien con depresión leve. Los hombres, en general, no mostraron depresión en las evaluaciones independientemente del momento de la aplicación de las encuestas (Tabla 6).

La sintomatología depresiva también la estratificamos de acuerdo al estado civil que tenían los médicos al momento de iniciar la residencia médica y la categorizamos en dos grandes grupos: casados y solteros, y observamos que al inicio de la residencia médica el 100% de las mujeres casadas presentaban depresión leve, mientras que en los hombres esto solo se presentaba en un 20% ( $p = 0.00$ ) (Tabla 7).

Del 100% de las mujeres casadas que un inicio presentaban depresión leve fue notorio cómo a los seis meses en la mitad de ellas tendió a desaparecer y en el otro 50% se incrementó a moderada, pero al año desapareció o disminuyó de forma significativa. Algo

parecido ocurrió cuando analizamos a las mujeres solteras, ya que al inicio del estudio observamos que el 25% de ellas presentaban depresión leve o moderada, pero conforme pasó el tiempo esta tendió a desaparecer o disminuir (Tabla 7).

Con respecto a los hombres, encontramos que al inicio del estudio tanto casados como solteros presentaban depresión leve o moderada en un 20%, la cual había desaparecido a los seis meses de la segunda evaluación, comportamiento que se mantuvo hasta el año de la evaluación (Tabla 7).

## Discusión

Consideramos que una fortaleza de este estudio fue el incluir a la totalidad de los médicos residentes de primer ingreso. Se tuvo una adecuada participación de los médicos a los 6 (100%) y 12 meses (75%). Si bien el número puede parecer pequeño en comparación con otras series<sup>6,12-14</sup>, se trata de la institución de alta especialidad médica en el campo de las neurociencias más importante del país.

En este trabajo encontramos que, en general, al iniciar la especialidad médica existe entre los estudiantes de posgrado un bajo grado de depresión; sin



**Tabla 6. Sintomatología depresiva de acuerdo a la especialidad de los médicos residentes y por sexo**

Sexo	Sintomatología depresiva	Servicio								
		Neurología Aplicación instrumento*			Neurocirugía Aplicación instrumento*			Psiquiatría Aplicación instrumento*		
		Inicio	6 meses (%)	12 meses (%)	Inicio	6 meses (%)	12 meses (%)	Inicio	6 meses (%)	12 meses (%)
Femenino	Sin depresión	88.9	100.0	100.0	100.0	0	75.0	100.0	50.0	67.0
	Leve	0	0	0	0	100.0	25.0	0	25.0	33.0
	Moderada	11.1	0	0	0	0	0	0	25.0	0
	Grave	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Masculino	Sin depresión	100.0	60.0	100	100.0	88.9	91	100.0	0	0
	Leve	0	40.0		0	0	9	0	0	0
	Moderada	0	0		0	0		0	0	0
	Grave	0	0		0	11.1		0	0	0

Instrumento: BDI.

embargo, fue muy notorio el incremento que se presentó a los seis meses de su ingreso a la institución hospitalaria y que al año desaparece o tiende a desaparecer. También fue destacable cómo conforme pasa el tiempo se incrementa considerablemente la

impresión de sentirse quemado y el agotamiento emocional, junto con la disminución de la manera de comprender a otros y la calma en el trato hacia sus pacientes, así como la manera de afrontar los problemas que se presentan de forma cotidiana; sin embargo,

**Tabla 7. Sintomatología depresiva de acuerdo al estado civil y sexo de los médicos residentes en relación al momento de la aplicación del BDI**

Sexo	Sintomatología depresiva	Estado civil					
		Casados Aplicación del instrumento			Solteros Aplicación del instrumento		
		Inicio	6 meses (%)	12 meses (%)	Inicio	6 meses (%)	12 meses (%)
Femenino	Sin depresión	0	50	75	75	100	77
	Leve	100	0	25	12.5	0	23
	Moderada	0	50	0	12.5	0	0
	Grave	0	0	0	0	0	0
Masculino	Sin depresión	80	100	83	77.8	100	100
	Leve	20	0	17	11.1	0	0
	Moderada	0	0	0	11.1	0	0
	Grave	0	0	0	0	0	0

esto se presenta a los seis meses y posterior a ello comienza a desaparecer, quizá debido al periodo de adaptación de los médicos en la institución; consideramos que los primeros seis meses son para ellos críticos, experimentan un periodo de ansiedad, angustia e incertidumbre que posteriormente se va perdiendo con la familiarización de ellos a la institución.

La Neurocirugía es una de las especialidades quirúrgicas que supone la presencia de grados elevados e importantes de estrés entre sus practicantes y estudiantes. Pudiera suponerse, por tanto, que los médicos residentes de dicha especialidad sean los que se depriman con mayor intensidad. La carga de trabajo de los residentes de Neurocirugía de primer año supone jornadas intensas de cuidados a más de 2,000 enfermos por año, cuyas enfermedades más frecuentes corresponden a: tumores cerebrales, enfermedades cerebrovasculares, aneurismas, malformaciones arteriovenosas, cavernomas, hemorragias parenquimatosas, enfermedades inflamatorias, neurocisticercosis, tuberculosis, aracnoiditis crónicas, dolor trigeminal, espasmo hemifacial, cirugía funcional de epilepsia, discinesias, cirugías de columna, hernias discales, tumores y cirugías de nervio periférico.

No obstante, los médicos de la especialidad de Psiquiatría fueron los que con mayor frecuencia se deprimen y presentan un mayor grado de agotamiento emocional, en comparación con las otras especialidades, lo cual puede relacionarse al tipo de pacientes que atienden, es decir, son pacientes que requieren de mayor tiempo de hospitalización, las manifestaciones de sus padecimientos son más objetivas y evidentes que las de otros padecimientos, lo cual puede agotar a los médicos, ya que estos se involucran más con los pacientes. Estos resultados concuerdan con los reportados en Alicante, donde los más afectados fueron los médicos residentes de las especialidades médicas en comparación con los médicos de especialidades quirúrgicas<sup>15</sup>. Así mismo, estos hallazgos concuerdan con los resultados de por lo menos dos estudios realizados recientemente, donde se observó que la morbilidad de síntomas psiquiátricos, *burnout* o desgaste profesional y el estrés son mayores en médicos residentes de Psiquiatría<sup>16-18</sup>.

A pesar de que los médicos psiquiatras son los que presentan mayor agotamiento emocional, también los médicos residentes de la especialidad de Neurocirugía incrementan su percepción de agotamiento emocional, aunque el incremento no es tan severo como en los psiquiatras; esto bien se podría explicar debido a la sobrecarga de trabajo y cirugías que se realizan en

la institución, así como a que muchos de los padecimientos y cirugías que son atendidos por este grupo de médicos residentes en Neurocirugía son padecimientos oncológicos, como tumores cerebrales, que por ende son de los problemas de salud que causan mayor impacto en los sujetos, tanto por el desgaste físico como emocional que se origina tanto en los enfermos como en las familias e incluso en el personal que los atiende. Este aspecto ha sido estudiado por otros investigadores, quienes han determinado, por ejemplo, que las mayores fuentes de estrés son las complicaciones graves del enfermo, la toma de decisiones, el exceso de trabajo y los días de guardia<sup>19</sup>; estos aspectos son característicos de este tipo de médicos residentes. Es necesario realizar estudios de este tipo en la población de médicos residentes no solo de esta institución, sino de muchas otras, ya que los resultados nos proporcionan una visión más amplia de la situación por la que atraviesan los estudiantes y permite implementar estrategias para que se fortalezcan tanto las condiciones laborales y la medicina preventiva, para mejorar la calidad de vida de los médicos residentes, como para garantizar una mejor calidad de atención médica a los pacientes.

Es importante realizar este tipo de estudios de manera periódica y con seguimientos en el tiempo en las diferentes instituciones de salud, ya que sus trabajadores, y en especial los médicos residentes que se encuentran en plena formación académica y que son un grupo que mueve a dichas instituciones, son los que tienen mayor demanda laboral y carga académica, sin dejar de contar sus aspectos sociales, personales y familiares, a los que pueden estar sujetos como todo ser humano, y por ello son los grupos más vulnerables que deben ser detectados y atendidos oportunamente, ya que, si estas alteraciones se detectan tempranamente, será más fácil frenar el avance y realizar medidas de intervención, tanto a nivel individual, grupal e institucional<sup>20</sup>.

Consideramos que, aunque es conocido que la depresión puede estar determinada por una serie de factores que pueden interactuar y que incluyen aspectos tanto biológicos, genéticos, psicológicos y sociales como el entorno en el que se desenvuelven los seres humanos<sup>21,22</sup>, está claro que las personas que se someten a presiones constantes de trabajo tienen mayor posibilidad de presentar el síndrome de *burnout*, el cual puede interferir tanto en la salud de los individuos como en el desempeño laboral de los mismos.

Este estudio concuerda con lo reportado tanto nacional como internacionalmente, donde se sostiene

que la depresión en general es más frecuente en las mujeres, y sobre todo si estas son médicas<sup>23</sup>, tal y como ocurrió con las médicas residentes del servicio de Psiquiatría, y también concuerda con lo referente a que los médicos residentes que se encuentran solteros es en quienes con mayor frecuencia se da este tipo de trastorno<sup>7,24</sup>.

Por tanto, es necesario que se realicen pruebas de escrutinio, ya que, como mencionan diversos autores, la importancia de detectar a los pacientes con depresión, y en este caso con síntomas depresivos incipientes, radica en la efectividad de la terapia temprana. El reconocimiento de la depresión es clave en la práctica general, ya que si este trastorno no es detectado o reconocido, no puede ser tratado<sup>25,26</sup>; además de que es importante que no se deje evolucionar este tipo de padecimiento, ya que puede incluso asociarse a intento o suicidio en un 15% de los casos<sup>7,27</sup> y es un padecimiento muy común sobre todo en médicos residentes debido al enorme estrés al que están sometidos.

No se debe perder de vista que los seres humanos son seres eminentemente sociales, con diversas esferas que rigen en su modo de vida y salud, tales como familia, religión amistades y trabajo<sup>13</sup>, de modo que debe de intentarse lograr un equilibrio en los seres humanos, y por tanto es imprescindible que el estudio se realice de una manera integral.

Una buena alternativa para disminuir la sintomatología depresiva, estrés y la presencia del síndrome *burnout* o desgaste profesional es la implementación de sesiones grupales para los médicos residentes, bajo el modelo de los grupos Balint<sup>28,29</sup>. Su objetivo es el análisis de los aspectos inconscientes que el profesional pone en juego en el desarrollo de sus actividades profesionales. El vínculo del médico con su tarea, que incluye la reflexión sobre su interacción con los pacientes, sus familiares, el cuerpo teórico que lo sustenta y la ideología que sostiene su quehacer, es el camino para acceder a los aspectos inconscientes de su práctica. El residente se constituye en situaciones intersubjetivas, y la descodificación de sus vínculos permite descifrar la lógica de sus identificaciones. Parte de los obstáculos interpuestos a la tarea profesional derivan de la falta de lectura de estos puntos de reparo semiológico, que son sus configuraciones vinculares. La propuesta es hablar de lo que no se habla, de los miedos, los prejuicios, los propios rechazos. Crear un espacio de confiabilidad psicológica donde podamos facilitar un intercambio entre colegas sobre los aspectos emergentes de la práctica cotidiana. En la búsqueda de la verdad clínica, debemos incluir los

aspectos emocionales del paciente, pero también del médico. Una vieja definición dice: «La Medicina es una ciencia difícil, un arte delicado, y un humilde oficio». La creación de un espacio vincular, el del grupo, en el afán de analizar otra realidad vincular, la de la relación médico-paciente, da la posibilidad de desplegar el juego de identidades, compartir la dificultad profesional, producir respuestas alternativas e investigar los múltiples sentidos de nuestra práctica. En este abordaje, el concepto de formación profesional del especialista implica un compromiso del sujeto tal que lo lleva a pasar por procesos de reestructuración de su identidad profesional, a partir de la incorporación de nuevos contenidos alrededor de un saber sobre sí mismo. La creación de un espacio vincular, el del grupo, en el afán de analizar otra realidad vincular, la de la relación médico-paciente, da la posibilidad de desplegar el juego de identidades, compartir la dificultad profesional, producir respuestas alternativas e investigar los múltiples sentidos de la práctica médica del especialista.

Deberán incluirse también actividades recreativas, tanto culturales como deportivas, con una mayor periodicidad, e incluso implementar sesiones o programas de música instrumental en sus sitios de trabajo, ya que según varios autores, se han visto resultados positivos en la reducción de la sintomatología relacionada con el síndrome *burnout*<sup>29</sup>. Un programa de actividades recreativas complementario a su educación médica incrementará la calidad de vida de los médicos residentes y, por consiguiente, mejorará la calidad de atención a los enfermos.

## Bibliografía

1. Young AS, Klap R, Sherbourne CD, Wells KB. The quality of care for depressive and anxiety disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(1):55-61.
2. Pérez CE. Síndrome de Burnout como factor de riesgo de depresión en médicos residentes. *Med Int Mez*. 2006;22:282-6.
3. Bello M, Puentes-Rosas E, Medina MME, Lozano R. Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Pública Mex*. 2005;47(Supl 1):S4-S11.
4. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
5. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre Salud en el Mundo 2001. *Salud Mental: Nuevos conocimientos, nuevas esperanzas*. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2001. p. 29-30.
6. Toral VR, Aguilar MG, Juárez PC. Burnout and patient care in junior doctors in Mexico City. *Occup Med*. 2009;59(1):8-13.
7. Rosales JJ, Gallardo CR, Conde MJ. Prevalencia de episodio depresivo en los médicos residentes del Hospital Juárez de México. *Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas*. 2005;001(10):25-36.
8. Maslach C, Jackson SE, Leiter M. *Maslach Burnout Inventory*. Manual. 3.ª ed. Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1996.
9. Monte GP, Peiró JM. *Desgaste psíquico en el trabajo. El síndrome de quemarse*. Madrid: Editorial Síntesis; 1997.
10. Beck AT, Sterr AR, Garbin GM. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory; twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev*. 1988;8(1):77-100.

11. Balev J. Using a Bulgarian version of the Beck Depression Inventory for screening nonclinical adolescents: findings and questions. Trabajo presentado en el XXVIth Congreso Internacional de psicología; Agosto; Montreal, Canadá;1996. p. 16-21.
12. Dyrbye LN, Thomas LR, Power DV, et al. Burnout a serious thought of dropping out of medical school: a multi-institutional study. *Acad Med.* 2010;85(1):94-102.
13. Thomas MR, Dyrbye LN, Huntington JL, et al. How do distress and well-being relate to medical student empathy? A multicenter study. *J Gen Intern Med.* 2007;22(2):177-83.
14. Ahmed I, Banu H, Al-Fageer R, Al-Suwaidi R. Cognitive emotions: depression and anxiety in medical students and staff. *J Crit Care.* 2009;24(3):e1-e7.
15. Garnés-Ros AF. Estudio de las fuentes de estrés laboral en médicos residentes. *Centro de Salud.* 2001;9(9):568-72.
16. Vićentic S, Jovanovic A, Dunjić B, Pavlović Z, Nenadovic N. Professional stress in general practitioners and psychiatrists—the level of psychologic distress and burnout risk. *Vojnosanit Preg.* 2010;67(9):741-6.
17. Fothergill A, Edwards D, Burnard P. Stress, burnout, coping and stress management in psychiatrists: findings from a systematic review. *Int J Soc psychiatry.* 2004;50(1):54-65.
18. Cooper CL, Rout U, Faragher B. Mental health, job satisfaction, and job stress among general practitioners. *BMJ.* 1989;298(6670):366-70.
19. Apiquían GA. El síndrome de Burnout en las empresas. Presentación realizada en el Tercer Congreso de Escuelas de psicología de las Universidades Red Anáhuac; 2007 abril 26-27; Mérida, Yucatán. Disponible en: <http://www.anahuac.mx/psicologia/archivos/artburnout.doc>
20. Center C, Davis M, Detre T, et al. Confronting depression and suicide in physicians: A consensus statement. *JAMA.* 2003;289(23):3161-6.
21. Williams JW, Rost K, Dietrich AJ, Ciotti MC, Zyzanski SJ, Cornel J. Primary care Physicians' Approach to Depressive Disorders. Effects of Physician Specialty and Practice Structure. *Arch Fam Med.* 1999;8(1):58-67.
22. North CS, Ryall JE. Psychiatric illness in female physicians. Are high rates of depression an occupational hazard? *Postgrad Med.* 1997;(101)5:233-6, 239-40.
23. Whitley T. Work-related stress and depression among practicing emergency physicians: an international study. *Ann Emerg Med.* 1994;23(5):1068-71.
24. Rosales JJ, Gallardo CR, Conde MJM. Prevalencia de episodio depresivo en los médicos residentes del Hospital Juárez de México. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas.* 2005;10(001):25-36.
25. Kesler D, Lloyd K, Lewis G, Pereira GD. Cross sectional study of symptom attribution and recognition of depression and anxiety in primary care. *BMJ.* 1999;318(13):436-9.
26. Goldman H. *Review of General Psychiatr.* Appleton & Lange Inc;1998. p. 300-6.
27. Sherrill JT, Kovacs M. Nonsomatic treatment of depression. *Child Adolescent Psychiatr Clin N Am.* 2002;11(3):579-93.
28. Dahlgren MA, Almquist A, Krook J. Physiotherapists in Balint group training. *Psyiother Res Int.* 2000;5(2):85-95.
29. Brandes V, Terris DD, Fischer C, et al. Music programs designed to remedy burnout symptoms show significant effects after five weeks. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1169:422-5.

# Asociación entre adiposidad, inflamación y factores de riesgo cardiovascular en un grupo de escolares mexicanos

Margie Balas-Nakash<sup>1</sup>, Otilia Perichart-Perera<sup>1\*</sup>, Alejandra Benítez-Arciniega<sup>2</sup>, Maricruz Tolentino-Dolores<sup>1</sup>, Jennifer Mier-Cabrera<sup>1</sup> y Felipe Vadillo-Ortega<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Investigación en Nutrición, Subdirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Perinatología «Isidro Espinosa de los Reyes», México, D.F.; <sup>2</sup>Departamento de Nutrición y Bioprogramación, Subdirección de Investigación en Intervenciones Comunitarias, Instituto Nacional de Perinatología, Toluca, Edo. de México; <sup>3</sup>Unidad de Vinculación, Facultad de Medicina, UNAM en el Instituto Nacional de Medicina Genómica, México, D.F.

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar las diferencias en marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular en escolares con y sin adiposidad excesiva, así como la asociación entre la inflamación y los factores de riesgo cardiovascular. **Material y métodos:** Estudio transversal ( $n = 285$  niños; edad: 8-12 años). Se midió la adiposidad (índice de masa corporal [IMC], grasa corporal y circunferencia de cintura [CCin]), inflamación (proteína C reactiva [PCR], interleucina 1 $\beta$  [IL-1 $\beta$ ], interleucina 6 [IL-6] y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]) y riesgo cardiovascular. Se realizó estadística descriptiva, diferencias de medias y modelos de regresión múltiple. **Resultados:** Los escolares con obesidad presentaron mayores concentraciones de PCR e IL-1 $\beta$ , y aquellos con obesidad abdominal mayores concentraciones de PCR. Las concentraciones de PCR e IL-1 $\beta$  se correlacionaron con los tres indicadores de adiposidad. Las concentraciones de IL-6 se asociaron con las concentraciones de triacilglicéridos (TAG) y las de IL-1 $\beta$  con las de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), ajustado por IMC. **Discusión:** En este grupo de escolares mexicanos, la obesidad aumentó el riesgo cardiovascular y algunos marcadores de inflamación. Las concentraciones de IL-6 e IL-1 $\beta$  parecen ser factores que participan en la alteración de lípidos, independientemente de la presencia de obesidad. Se requieren más estudios que exploren el papel de la inflamación subclínica en el desarrollo de alteraciones cardiovasculares ya descritas en niños mexicanos con obesidad.

**PALABRAS CLAVE:** Inflamación. Adiposidad. Riesgo cardiovascular. Obesidad. Escolares.

## Abstract

**Objective:** To evaluate the differences in inflammation markers and cardiovascular risk factors in a group of school-aged children with and without excessive adiposity. To examine the relationship between adiposity, inflammation, and cardiovascular risk factors. **Methods:** Cross-sectional study of 285 school children (8-12 years old). Adiposity (body mass index, BMI, total body fat, TBF, and waist circumference), inflammatory markers (C-reactive protein [CRP], interleukin 1 $\beta$  [IL-1 $\beta$ ], interleukin 6 [IL-6], and tumor necrosis factor- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]) and cardiovascular risk factors were analyzed. Mean differences were calculated and multiple regression models were made. **Results:** Obese children had higher concentrations of CRP and IL-1 $\beta$ ; children with abdominal obesity also had higher CRP levels. A higher BMI was associated with higher blood pressure, and higher total cholesterol, triglycerides-TAG, and insulin concentrations, and with lower HDL-cholesterol. The CRP and IL-1 $\beta$  concentrations correlated significantly with the three adiposity indices. The IL-6 concentrations were associated with TAG, and IL-1 $\beta$  with HDL-cholesterol concentration, after adjustment by BMI.

### Correspondencia:

\*Otilia Perichart-Perera

Departamento de Nutrición y Bioprogramación  
Subdirección de Investigación en Intervenciones Comunitarias  
Instituto Nacional de Perinatología  
Montes Urales, 800  
Col. Lomas Virreyes, C.P. 11000, Miguel Hidalgo, México, D.F.  
E-mail: o.perichart@inper.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 20-11-2012

Fecha de aceptación: 19-02-2012

**Discussion:** *In a group of school-aged Mexican children, obesity increases cardiovascular risk and inflammation. Both IL-6 and IL-1 $\beta$  appear to be factors involved in lipid alterations in these children. More research is needed in order to explore the role of subclinical inflammation in the development of cardiovascular alterations that have already been described in Mexican children with obesity.*

**KEY WORDS:** *Inflammation. Obesity. Cardiovascular risk. Adiposity. Children.*

## Introducción

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa en el cuerpo<sup>1</sup>. La prevalencia de niños con sobrepeso y obesidad ha aumentado notablemente en los últimos años<sup>2</sup>. Hoy en día, la obesidad infantil es un problema de salud pública en México y una epidemia mundial. Se sabe que la obesidad aumenta el riesgo cardiovascular y el síndrome metabólico en niños<sup>3</sup> y adultos<sup>4</sup>, y que la inflamación juega un papel importante en el desarrollo de estas enfermedades<sup>5</sup>.

Hasta hace algunos años, el tejido adiposo se consideraba únicamente como un depósito de almacenamiento de energía; ahora se sabe que es un tejido metabólico activo que libera un importante número de mediadores bioactivos denominados adipocinas. Se sabe que algunos de estos mediadores (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) inducen una inflamación sistémica de bajo grado en las personas con exceso de grasa corporal. La PCR es una proteína de fase aguda producida por el hígado en respuesta a factores liberados por los adipocitos; se aumenta directamente con los valores de IL-6 en las enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, y es un predictor independiente de infarto de miocardio, enfermedad arterial, muerte súbita cardíaca, incluso en personas sanas<sup>6</sup>. Las concentraciones de PCR reflejan la inflamación que se relaciona con el estilo de vida, incluyendo la obesidad, los factores dietéticos y la actividad física<sup>7</sup>.

La liberación de estos mediadores se ha involucrado en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la coagulación, la presión arterial y la alimentación<sup>8</sup>; y han sido implicados en la fisiopatología de varias enfermedades, incluyendo la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la diabetes *mellitus* y en las primeras etapas de aterogénesis<sup>9-12</sup>. La PCR también se ha asociado con la resistencia a la insulina y la aterosclerosis preclínica en adultos<sup>7</sup>.

Los estudios en niños han reportado asociaciones independientes de los biomarcadores de inflamación

con algunos índices de obesidad (IMC, CCin y la grasa corporal total [GCT])<sup>13,14</sup>. Existen pocos estudios en niños que evalúen la asociación entre marcadores de inflamación y el riesgo metabólico (resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipidemia), y dicho efecto parece ser atenuado cuando se ajusta por obesidad<sup>15-20</sup>. En niños mexicanos existe poca evidencia sobre la asociación entre la obesidad, la inflamación y los factores de riesgo cardiovascular. En el único estudio realizado en niños mexicanos, las concentraciones de IL-6 se correlacionaron con el IMC, pero no se asociaron con la resistencia a la insulina cuando el modelo se ajustó por la obesidad o la concentración de lípidos sanguíneos<sup>21</sup>.

Tomando en cuenta este único estudio, es relevante conocer si la inflamación se asocia con el riesgo cardiovascular independientemente de la obesidad. Por lo tanto, las hipótesis planteadas fueron:

- A mayor adiposidad, mayor inflamación y mayor riesgo cardiovascular.
- A mayor inflamación, mayores alteraciones cardiovasculares independientemente del exceso de adiposidad.

El objetivo de este estudio fue evaluar las diferencias de los marcadores inflamatorios (PCR, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6) y el estado cardiometabólico entre niños mexicanos con adiposidad normal y niños con adiposidad excesiva; así como explorar la asociación de la obesidad, la inflamación y algunos factores de riesgo cardiovascular.

## Métodos

### **Población de estudio**

En este estudio de corte transversal, se analizaron los datos de un estudio de intervención que incluyó dos escuelas primarias públicas urbanas en Toluca (Edo. de México), que fueron seleccionadas por conveniencia<sup>22</sup>. Todos los niños (n = 564) de 4.º-6.º grado de primaria (8-12 años) fueron invitados a participar.

Los datos fueron recolectados al empezar la escuela (en agosto de 2008). Se obtuvieron datos completos de 285 niños de un total de 317 participantes. Las razones de exclusión fueron las siguientes: estaban tomando medicamentos antiinflamatorios, estaban bajo tratamiento médico a largo plazo o reportaron padecer gripe y/o de síntomas de infección respiratoria ( $n = 25$ ). También se excluyeron a siete niños debido a que sus concentraciones de biomarcadores inflamatorios estaban fuera del límite superior ( $> 10.0$  mg/l PCR de alta sensibilidad o  $> 99^{\circ}$  percentil en la concentración de citocinas), ya que dichos valores podrían indicar un proceso inflamatorio clínico activo<sup>23</sup>.

El Comité de Investigación y el de Ética del Instituto Nacional de Perinatología (México, D.F.) aprobaron el estudio. Los niños y los padres que accedieron a participar firmaron una carta de consentimiento informado.

### **Instrumentos y procedimientos**

La evaluación antropométrica y de composición corporal de cada participante fue realizada por una sola nutrióloga previamente capacitada y utilizando métodos estandarizados. Los niños fueron medidos en las instalaciones de la escuela, en ayuno, descalzos y vistiendo ropa ligera.

### **Medición de la adiposidad**

#### **IMC**

El índice de masa corporal fue evaluado como un indicador indirecto de la adiposidad total. El peso (báscula digital TANITA 1631, Tanita Corp., Arlington Heights, IL, EE.UU.) y la estatura (estadiómetro portátil SECA 1013522, Seca de América del Norte, Hanover, MD, EE.UU.) fueron medidos utilizando la técnica aceptada de Lohman, et al.<sup>24</sup>, y el IMC se calculó y se clasificó de acuerdo con el criterio del Centro Nacional para Estadísticas de Salud. Un valor de  $IMC \geq 85$  percentil se consideró como sobrepeso y  $\geq 95$  percentil se consideró como obesidad<sup>25</sup>.

#### **La GCT**

La masa grasa se calculó mediante la medición de impedancia bioeléctrica (BIA Quantum II Desktop Analyzer, RJL Systems, Clinton Township, MI, EE.UU.) con la ecuación prevista para la población pediátrica.

La GCT en exceso se definió como  $\geq 30\%$  en niñas y  $\geq 25\%$  en niños<sup>26</sup>.

### **La obesidad abdominal**

La circunferencia de la cintura se midió sin ropa (cinta antropométrica de fibra de vidrio, Gulick II) utilizando la técnica recomendada<sup>27</sup>. El nivel de riesgo para la obesidad abdominal se definió cuando la CCin era  $\geq 90$  percentil según el sexo, la edad y el percentil de estatura empleando datos recientes obtenidos en población mexicana<sup>28</sup>.

### **Marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular**

Después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas, una enfermera pediátrica tomó una muestra de 5.0 ml de sangre de la vena antecubital entre las 8.00 y las 10.00 de la mañana. Las muestras de suero fueron enviadas en hielo seco al laboratorio y se almacenaron a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Las muestras fueron procesadas en un plazo de un mes para la determinación de PCR de alta sensibilidad, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, colesterol total y C-HDL, TAG, insulina y glucosa.

La PCR y la insulina se cuantificaron empleando un método de quimioluminiscencia (Immulite 1000 del sistema, Siemens Health Care Diagnostic, IL, EE.UU.) con un rango de detección de 0.1-100 mg/l y de 2-291 mU/m, respectivamente. Los coeficientes de variación interensayo fueron  $< 10\%$ . Las concentraciones de IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  se cuantificaron utilizando el método *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) en sándwich DuoSet<sup>®</sup> (R&D Systems, Minneapolis, EE.UU.). Las curvas de calibración se desarrollaron de 3-260 pg/ml para la IL-1 $\beta$ , de 3-250 pg/ml para TNF- $\alpha$  y de 2-500 pg/ml para IL-6, y con una sensibilidad de 0.1, 5 y 1 pg/ml, respectivamente. Los coeficientes de variación interensayo coeficientes fueron  $< 5\%$ .

La glucosa (método de la glucosa oxidasa), los TAG (método Trinder), el colesterol total (método Trinder) y el C-HDL (precipitaciones con dextrano-sulfato de magnesio) se cuantificaron utilizando métodos colorimétricos, con coeficientes de variación interensayo  $< 2\%$ . Las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se calcularon utilizando la ecuación de Friedewald, y la resistencia a la insulina se cuantificó con el modelo de homeostasis (HOMA). Todas las determinaciones se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante.

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los niños clasificados según el peso**

Variable	Todos los niños (n = 285; 100%)	Normal (n = 155; 54.4%)	Sobrepeso/obesidad (n = 130; 45.6%)
Edad (años) <sup>†</sup>	9.79 ± 0.99	9.74 ± 0.99	9.85 ± 1.00
Sexo (n = femenino/masculino) <sup>†</sup>	169/116	90/65	79/51
Peso (kg) <sup>†</sup>	38.67 ± 10.89	31.73 ± 5.35	46.95 ± 9.98*
Estatura (m) <sup>‡</sup>	1.39 ± 0.08	1.36 ± 0.75	1.41 ± 0.081*
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup>	19.81 ± 3.98	16.95 ± 1.65	23.21 ± 3.16*
CCin (cm) <sup>‡</sup>	65.66 ± 9.78	59.03 ± 4.81	80.79 ± 8.85*
GCT (%) <sup>‡</sup>	27.80 ± 8.35	22.11 ± 5.49	34.57 ± 5.70*
Presión arterial sistólica (mmHg) <sup>‡</sup>	92.65 ± 11.16	88.21 ± 10.72	97.96 ± 9.22*
Insulina (mU/ml) <sup>‡</sup>	7.72 ± 6.86	4.82 ± 3.14	11.18 ± 8.34*
HOMA-IR <sup>‡</sup>	1.86 ± 1.68	1.14 ± 0.79	2.72 ± 2.03*
Glucosa (mg/dl) <sup>†</sup>	96.68 ± 8.17	95.67 ± 7.55	97.90 ± 8.72*
Colesterol total (mg/dl) <sup>†</sup>	170.11 ± 26.15	166.95 ± 21.97	173.88 ± 30.05*
C-HDL (mg/dl) <sup>†</sup>	44.24 ± 6.91	45.30 ± 6.97	43.00 ± 6.65*
C-LDL (mg/dl) <sup>†</sup>	103.90 ± 23.80	103.75 ± 22.59	104.08 ± 25.26
TAG (mg/dl) <sup>‡</sup>	111.07 ± 45.87	96.51 ± 34.36	128.43 ± 51.62*

HOMA-IR: Modelo de homeostasis para analizar resistencia a la insulina.

Diferencias entre peso normal y sobrepeso/obesidad analizadas con la prueba <sup>†</sup>U de Mann Whitney o <sup>‡</sup>t de Student.

\*p &lt; 0.05.

## Análisis de datos

Para la comparación de datos entre grupos se utilizaron pruebas de análisis descriptivo y de diferencia de medias. La prueba de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para evaluar la hipótesis de normalidad de las variables. Las diferencias de medias de las variables fueron analizadas por edad, sexo y presencia/ausencia de obesidad (IMC y GCT) y la obesidad abdominal (U Mann-Whitney). Los datos se presentan como valores de media ± desviación estándar o porcentaje. Se utilizó la prueba de correlación de Spearman para evaluar la asociación entre la inflamación y la adiposidad. Se realizaron modelos de regresión lineal múltiple para evaluar la asociación entre marcadores inflamatorios y factores de riesgo cardiovascular (insulina, glucosa, HOMA, c-HDL, c-LDL y TAG), clasificados por edad, sexo e IMC. Se realizaron modelos separados para cada marcador de riesgo. Las diferencias estadísticamente significativas se consideraron con valores de p < 0.05. Todos los análisis se realizaron utilizando el SPSS para Windows versión 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

## Resultados

De los 285 niños analizados, el 59.3% fueron del sexo femenino y el 40.7% del masculino. La mediana de edad fue de 9.79 años (8-12 años). La prevalencia de sobrepeso y obesidad fue del 27 y el 18.6%, respectivamente. Los niños con obesidad abdominal representaron un 24.9% (n = 71) del total de los participantes, y el 46.3% (n = 132) presentaron exceso de GCT.

La tabla 1 muestra las características demográficas, clínicas, bioquímicas y la adiposidad de los participantes en el estudio, dividido por la clasificación según su IMC.

Los valores percentiles de los biomarcadores inflamatorios clasificados según la clasificación del IMC se muestran en la tabla 2.

Los niños que fueron clasificados con sobrepeso u obesidad (según IMC) y con GCT en exceso tuvieron mayores concentraciones de PCR e IL-1 $\beta$  que los niños con peso normal. Asimismo, los niños con obesidad abdominal presentaron concentraciones más altas de PCR en comparación con el resto de los niños. No



Tabla 2. Valores percentiles de biomarcadores de inflamación en niños según el peso

Percentiles		PCR (mg/l)	IL-1 $\beta$ (pg/ml)	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
Todos los niños (n = 285)	10	0.17	0.00	0.42	3.25
	25	0.28	0.06	0.55	6.81
	50	0.59	2.34	0.93	14.01
	75	1.72	9.99	2.99	29.88
	90	3.10	18.82	6.29	55.26
Normal (n = 155)	10	0.16	0.00	0.38	3.17
	25	0.23	0.00	0.54	6.96
	50	0.32	1.68	0.92	15.57
	75	0.71	7.36	2.80	30.64
	90	2.17	12.52	5.84	50.36
Sobrepeso/obesidad (n = 130)	10	0.22	0.00	0.46	3.41
	25	0.53	0.98	0.56	6.52
	50	1.40	2.93	0.94	12.94
	75	2.33	13.50	3.35	26.94
	90	4.74	29.28	6.79	49.69

se observaron diferencias estadísticas significativas en las concentraciones de TNF- $\alpha$  o IL-6 (Tabla 3).

Las niñas presentaron mayores concentraciones de PCR que los varones ( $1.40 \pm 1.81$  mg/l vs  $1.13 \pm 1.68$  mg/l;  $p = 0.021$ ). No se observaron otras diferencias de acuerdo al sexo. Conforme aumentó la edad, las concentraciones de PCR ( $1.48 \pm 2.05$  mg/l vs  $1.16 \pm 1.51$  mg/l;  $p = 0.007$ ), TNF- $\alpha$  ( $2.98 \pm 2.87$  pg/ml vs  $1.66 \pm 2.06$  pg/ml;  $p = 0.001$ ) e IL-6 ( $23.91 \pm 20.68$  pg/ml vs  $19.15 \pm 19.83$  pg/ml;  $p = 0.009$ ) disminuyeron significativamente.

Los niños clasificados con sobrepeso u obesidad presentaron valores significativamente mayores de presión arterial sistólica, glucosa, insulina, resistencia a la insulina, colesterol total, TAG y menores concentraciones de C-HDL que los niños con peso normal (Tabla 1).

Se observaron correlaciones significativas entre las concentraciones de PCR y el IMC ( $r = 0.422$ ;  $p = 0.000$ ), CCin ( $r = 0.405$ ;  $p = 0.000$ ) y GCT ( $r = 0.393$ ;  $p = 0.000$ ). Las concentraciones de IL-1 $\beta$  se correlacionaron significativamente con el IMC ( $r = 0.148$ ;  $p = 0.012$ ), CCin ( $r = 0.123$ ;  $p = 0.037$ ) y GCT ( $r = 0.144$ ;  $p = 0.015$ ). No se encontró asociación significativa entre la adiposidad y las concentraciones de IL-6 o TNF- $\alpha$ .

Las correlaciones entre los marcadores inflamatorios mostraron que las concentraciones de PCR se asociaron significativamente con las de TNF- $\alpha$  ( $r = 0.149$ ;  $p = 0.018$ ); las concentraciones de IL-1 $\beta$  se correlacionaron con las de TNF- $\alpha$  ( $r = 0.347$ ;  $p < 0.001$ ) y las de IL-6 ( $r = 0.176$ ;  $p = 0.004$ ). Los marcadores inflamatorios no se correlacionaron significativamente con ningún marcador de riesgo cardiovascular ( $p > 0.05$ ).

Los modelos de regresión lineal múltiple mostraron una asociación inversa entre las concentraciones de IL-1 $\beta$  y el C-HDL ( $R^2 = 0.268$ ,  $\beta = -0.132$ ;  $p = 0.028$ ), y una asociación positiva entre las concentraciones de IL-6 y los TAG ( $R^2 = 0.442$ ,  $\beta = 0.116$ ;  $p = 0.040$ ). Las concentraciones de PCR y TNF- $\alpha$  no mostraron una asociación con ningún marcador de riesgo cardiovascular ( $p > 0.05$ ). Todos los modelos fueron ajustados por sexo, edad e IMC.

## Discusión

La asociación entre la adiposidad, la inflamación y la enfermedad cardiovascular ha sido documentada ampliamente<sup>8,10,18,29-31</sup>. Nuestros resultados corroboran esta asociación en un grupo de niños en edad escolar en México. Los niños con obesidad excesiva, evaluados

**Tabla 3. Biomarcadores de inflamación en niños con adiposidad normal y excesiva**

		PCR (mg/l)	IL-1 $\beta$ (pg/ml)	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
IMC	Normal	0.77 $\pm$ 1.10	4.49 $\pm$ 6.05	2.07 $\pm$ 2.30	19.69 $\pm$ 19.02
	Sobrepeso/obesidad	1.94 $\pm$ 2.16	8.84 $\pm$ 11.68	2.35 $\pm$ 2.70	22.22 $\pm$ 21.28
	p	0.000*	0.002*	0.464	0.405
CCin	Normal	1.08 $\pm$ 1.53	5.77 $\pm$ 8.28	2.21 $\pm$ 2.57	21.91 $\pm$ 20.95
	Obesidad abdominal	1.97 $\pm$ 2.21	8.59 $\pm$ 11.68	2.20 $\pm$ 2.27	18.53 $\pm$ 18.04
	p	0.000*	0.101	0.853	0.295
GCT	Normal	0.83 $\pm$ 1.16	5.02 $\pm$ 7.24	2.22 $\pm$ 2.63	21.71 $\pm$ 21.34
	Obesidad	1.85 $\pm$ 2.15	8.16 $\pm$ 11.02	2.19 $\pm$ 2.36	30.34 $\pm$ 19.07
	p	0.000*	0.023*	0.695	0.896

Diferencias analizadas con la prueba U de Mann Whitney.  
\*p < 0.05.

por el IMC o GCT, presentaron mayores concentraciones de PCR e IL-1 $\beta$ , sin diferencias significativas en las concentraciones de IL-6 o TNF- $\alpha$  en comparación con los niños con menor adiposidad. Existen datos publicados de elevadas concentraciones de PCR en niños con obesidad abdominal, pero no se reportan asociaciones con ningún otro marcador de riesgo cardiovascular<sup>19,32-35</sup>. En un estudio anterior, las concentraciones de PCR también se asociaron significativamente con la CCin, pero no con los otros factores del síndrome metabólico<sup>31,33</sup>.

Este es el primer reporte en niños donde se muestran asociaciones positivas significativas entre las concentraciones de IL-1 $\beta$  y el exceso de adiposidad (IMC o GCT). Las concentraciones de IL-1 $\beta$  tuvieron una asociación inversa y estadísticamente significativa con el C-HDL después de ajustar por sexo, edad e IMC. A pesar de que no existen estudios en humanos que muestren esta asociación, existen investigaciones en hámsteres que muestran que la administración de IL-1 $\beta$  disminuye la concentración en suero de C-HDL en un 15%<sup>36</sup>. En ratas, la administración de IL-1 $\beta$  dio como resultado un retraso en la absorción intestinal de lípidos y una disminución en la captación tisular<sup>37</sup>.

No se encontraron asociaciones entre las concentraciones de TNF- $\alpha$  o IL-6 y los índices de adiposidad estudiados. Algunos estudios realizados en niños han encontrado los mismos resultados<sup>19,34</sup>. Una explicación podría ser que el exceso de acumulación de grasa visceral, no la grasa subcutánea, se asocia con una mayor producción de TNF- $\alpha$  e IL-6<sup>38-40</sup>. La IL-6 se

ha asociado no solo con la respuesta de fase aguda, sino también con alteraciones del metabolismo lipídico. La IL-6 inhibe la actividad de la lipoproteína lipasa en los adipocitos y aumenta la secreción hepática de TAG.

En el único estudio realizado en niños mexicanos, se encontró una correlación positiva entre las concentraciones de IL-6 con el IMC, los TAG y la resistencia a la insulina; sin embargo, la asociación con la resistencia a la insulina estuvo mediada por la obesidad y los lípidos<sup>21</sup>. Un hallazgo interesante de nuestro estudio fue que la concentración IL-6 se asoció con los TAG, independientemente de la obesidad. En un estudio realizado en niños con obesidad con y sin alteraciones en los niveles de glucosa también se observó una correlación positiva entre IL-6 y los TAG<sup>41</sup>. En un estudio realizado en sujetos sanos, la presencia de un polimorfismo en el gen de la IL-6, que resulta en un aumento en las concentraciones séricas de IL-6, se asoció con un marcado aumento de los TAG<sup>42</sup>. En un estudio en hombres con diferentes enfermedades cardiovasculares, se reportó una asociación positiva entre las concentraciones de IL-6 y de TAG<sup>43</sup>.

Estudios previos han demostrado que los niños mexicano-estadounidenses tienen las mayores concentraciones de PCR entre todos los grupos de raza/origen étnico estudiado en los EE.UU.<sup>44</sup>, y que los niños hispanos tienen mayores concentraciones de TNF- $\alpha$  en comparación con otras razas<sup>45</sup>. En este grupo de niños, el promedio de las concentraciones de PCR fue similar a lo que se ha reportado en hispanos y otros grupos étnicos<sup>31,34</sup>. Esto es de gran importancia, ya

que aún se desconocen los valores de referencia de los biomarcadores de inflamación en los niños mexicanos.

Este estudio tiene algunas limitaciones que deben ser discutidas. Debido a su diseño transversal, no fue posible establecer la direccionalidad de las asociaciones ni establecer una relación causa-efecto, a pesar de que se comprobó que existe un estado proinflamatorio en estos niños. Además, el estudio se realizó en una muestra de niños seleccionados por conveniencia, que no necesariamente representan a toda la población de esta edad. No fue posible controlar la condición de la pubertad, ya que no se investigó el estado de Tanner, y en esta etapa se pueden confundir algunas de las asociaciones (p. ej., resistencia a la insulina). Además, ya que solo se utilizó una única muestra de sangre para evaluar la inflamación, esta podría no estar reflejando con precisión el estado inflamatorio a largo plazo. A pesar de que se le preguntó a los participantes acerca de cualquier infección clínica durante el estudio, y no se incluyó a ninguno con alguna causa subyacente conocida de infección, no podemos excluir que las concentraciones elevadas se deban a la aparición de una infección. Sin embargo, para minimizar aún más los confusores de una infección en curso, los sujetos con biomarcadores inflamatorios elevados no fiables fueron excluidos de este análisis.

En conclusión, en un grupo de niños mexicanos en edad escolar que presentan sobrepeso u obesidad, se encontraron concentraciones séricas elevadas de PCR e IL-1 $\beta$ . La PCR se correlacionó únicamente con la CCin, y no con otros factores del síndrome metabólico. La concentración de IL-6 se asoció con una mayor concentración de TAG, y la de IL-1 $\beta$  con bajos niveles de C-HDL, independientemente del IMC. Se necesitan realizar más investigaciones con el fin de explorar el papel de la inflamación subclínica en el desarrollo de alteraciones cardiovasculares que ya han sido descritas en niños mexicanos con obesidad.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Agradecimientos

Agradecemos el soporte de Roxana Valdés Ramos (Universidad Autónoma del Estado de México), QFB, M. Aurora Espejel, M.-Cristina Ramírez y M. Eugenia Mendoza (Instituto Nacional de Perinatología).

También agradecemos el soporte de todos los participantes y los directivos de las escuelas participantes (Jose M. Morelos y Pavón, y Mariana R. Lazarín).

## Bibliografía

1. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103:1175-82.
2. Del Rio-Navarro BE, Velázquez-Monroy O, Sánchez-Castillo CP, et al. The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children. *Obes Res*. 2004;12(2):215-23.
3. Perichart-Perera O, Balas-Nakash M, Schiffman-Selechnik E, Barbato-Dosal A, Vadillo-Ortega F. Obesity increases metabolic syndrome risk factors in school-aged children from an urban school in Mexico city. *J Am Diet Assoc*. 2007;107(1):81-91.
4. American Heart Association Scientific Statement. Diet and lifestyle recommendations. Revision 2006. A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;114:82-96.
5. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:535918.
6. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-9.
7. Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:325-80.
8. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*. 2009;54(9):1847-56.
9. Akinci G, Akinci B, Coskun S, Bayindir P, Hekimsoy Z, Ozmen B. Evaluation of markers of inflammation, insulin resistance and endothelial dysfunction in children at risk for overweight. *Hormones*. 2008;7(2):156-62.
10. Caballero AE, Bousquet-Santos K, Robles-Osorio L, et al. Overweight Latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2008;31(3):576-82.
11. Roh EJ, Lim JW, Ko KO, Cheon EJ. A useful predictor of early atherosclerosis in obese children: serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Korean Med Sci*. 2007;22(2):192-7.
12. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Newburger JW, Rifai N. Inflammation and changes in metabolic syndrome abnormalities in US adolescents: findings from the 1988-1994 and 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Clin Chem*. 2006;52(7):1325-30.
13. Gillum RF. Association of serum C-reactive protein and indices of body fat distribution and overweight in Mexican American children. *J Natl Med Assoc*. 2003;95(7):545-52.
14. Dos Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Risk factors for the development of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):276-83.
15. Shea S, Aymong E, Zybert P, et al. Obesity, fasting plasma insulin, and C-Reactive protein levels in healthy children. *Obes Res*. 2003;11(1):95-103.
16. Soriano-Guillen L, Hernández-García B, Pita J, Domínguez-Garrido N, Del Rio-Camacho G, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(1):R1-4.
17. Wu DM, Chu NF, Shen MH, Wang SC. Obesity, plasma high sensitivity C-reactive protein levels and insulin resistance status among school children in Taiwan. *Clin Biochem*. 2006;39(8):810-5.
18. Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem*. 2004;50(10):1762-8.
19. Galcheva S, Lotova V, Yotov Y, Bernasconi S, Street M. Circulating proinflammatory peptides related to abdominal adiposity and cardiometabolic risk factors in healthy prepubertal children. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):553-8.
20. Moran A, Steffen L, Jacobs D, et al. Relation of C-reactive protein to insulin resistance and cardiovascular risk factors in youth. *Diabetes Care*. 2005;28:1763-8.
21. Goldaracena-Azuara M, de la Cruz-Mendoza E, Flores-Sánchez J, Vargas-Morales JM, Aradillas-García C. Resistencia a la insulina E Interleucina-6, Factor de necrosis tumoral ALFA en población infantil de San Luis Potosí. Resúmenes de trabajos libres. *Bioquímica*. 2005;30(Suppl A):135.
22. Balas-Nakash M, Benítez-Arciniega A, Perichart-Perera O, Valdés-Ramos R, Vadillo-Ortega F. The effect of exercise on cardiovascular risk markers in Mexican school-aged children: comparison between two structured group routines. *Salud Pública de Mex*. 2010;52(5):398-405.
23. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health

- practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
24. Lohman T, Roche A, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL.: Human Kinetics Books; 1991.
  25. Kuczmarski R, Ogden C, Grummer-Strawn L, et al. CDC growth charts: United States. *Advance data*. 2000;314(1):1-27.
  26. Williams D, Goings S, Lohman T, et al. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. *Am J Public Health*. 1992;82(3):358-63.
  27. Expert Panel on the Identification and Treatment of Overweight in Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. National Institutes of Health. EE.UU., 1998.
  28. Klunder-Klunder M, Flores-Huerta S. Waist circumference values according to height percentiles: A proposal to evaluate abdominal obesity in Mexican children and adolescents between 6 and 16 years of age. *Arch Med Res*. 2011;42(6):515-22.
  29. Brasil AR, Norton RC, Rossetti MB, Leao E, Mendes RP. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. *J Pediatr*. 2007;83(5):477-80.
  30. Kim J, Bhattacharjee B, Kheirandish-Gozal L, et al. Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children. *Int J Pediatr*. 2010;2010:846098.
  31. Álvarez JA, Higgins PB, Oster RA, Fernández JR, Darnell BE, Gower BA. Fasting and postprandial markers of inflammation in lean and overweight children. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1138-44.
  32. Revenga-Frauca J, González-Gil EM, Bueno-Lozano G, et al. Abdominal fat and metabolic risk in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem*. 2009;65(4):415-20.
  33. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH; National Health and Nutrition Examination. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care*. 2005;28(4):878-81.
  34. Warnberg J, Nova E, Moreno L, et al. Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:505-12.
  35. Kelishadi R, Sharifi M, Khosravi A, Adeli K. Relationship between C-reactive protein and atherosclerotic risk factors and oxidative stress markers among young persons 10-18 years old. *Clin Chem*. 2007;53(3):456-64.
  36. Hardardóttir I, Moser AH, Memon R, Grünfeld C, Feingold KR. Effects of TNF, IL-1, and the combination of both cytokines on cholesterol metabolism in Syrian hamsters. *Lymphokine Cytokine Res*. 1994;13(3):161-6.
  37. Argiles JM, López-Soriano FJ, Evand RD, Williamson DH. Interleukin-1 and lipid metabolism in rat. *Biochem J*. 1989;259:673-8.
  38. Cartier A, Lemieux I, Almeras N, Tremblay A, Bergeron J, Despres JP. Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1931-8.
  39. Beasley L, Koster A, Newman A, et al. Inflammation and race and gender differences in computerized tomography-measured adipose depots. *Obesity*. 2009;17:1062-9.
  40. Pou K, Massaro J, Hoffmann U, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116:1234-41.
  41. Yeste D, Vendrell J, Tomasini R, et al. Interleukin-6 in obese children and adolescents with and without glucose intolerance. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1892-4.
  42. Fernández-Real J, Broch M, Vendrell J, Richart C, Ricart W. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1334-9.
  43. Mendall M, Parel P, Asante M, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*. 1997;78(3):273-7.
  44. Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr*. 2001;138(4):486-92.
  45. Dixon D, Goldberg R, Schneiderman N, Delamater A. Gender differences in TNF-alpha levels among obese vs nonobese Latino children. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(4):696-9.

# Dolor oncológico óseo: de la farmacología preclínica a los ensayos clínicos

Rosa Mariana Montiel-Ruiz<sup>1,2</sup>, Rosa Isael Acosta-González<sup>1</sup> y Juan Miguel Jiménez Andrade<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa Aztlán, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Reynosa, Tamaulipas, México;

<sup>2</sup>Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, México, D.F., México; <sup>3</sup>Department of Pharmacology, University of Arizona, Tucson, AZ, USA

## Resumen

En 2008, se estimó que a nivel mundial más de 12 millones de personas fueron diagnosticadas con cáncer (excluyendo los epitelomas de cáncer en la piel) y 8 millones de individuos murieron debido a esta enfermedad. Datos recientes indican que 75-90% de los pacientes con cáncer metastásico en estado avanzado sufren de dolor severo. El dolor óseo es muy común en pacientes con cáncer de mama, próstata y pulmón en estados avanzados, debido a que estos tumores tienen una preferencia muy marcada a generar metástasis en el sistema óseo. Una vez que se inicia la metástasis en los huesos, esto conlleva una remodelación significativa del sistema óseo, fracturas, dolor y anemia; todo ello reduce significativamente el estado funcional, la calidad de vida y la sobrevivencia del paciente. Actualmente, los mecanismos que subyacen el dolor oncológico aún no se conocen completamente; sin embargo, recientes modelos de dolor oncológico en animales de experimentación, que reflejan la patología en el ser humano, están proporcionando información sobre los mecanismos que intervienen en este tipo de dolor y están orientando al desarrollo de nuevas terapias para su tratamiento. Varias de estas terapias han sido aprobadas recientemente por la Food and Drug Administration (FDA) (bifosfonatos, denosumab) y otras se están evaluando actualmente en ensayos clínicos (tanezumab). Estas nuevas terapias, que tienen como blanco los mecanismos fisiopatológicos, están ampliando el repertorio de terapias para tratar el dolor oncológico óseo y con ello mejorar la calidad de vida y el estado funcional de los millones de pacientes afectados.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer. Metástasis. Hueso. Analgesia.

## Abstract

Worldwide over 12 million people were diagnosed with cancer (excluding non-melanoma skin cancer) and 8 million individuals died from cancer in 2008. Recent data indicate that 75-90% of patients with advanced stage diseases or metastatic cancer will experience significant cancer pain. Bone cancer pain is common in patients with advanced breast, prostate, and lung cancer as these tumors have a marked affinity to metastasize to bone. Once tumors metastasize to bone, they are a major cause of morbidity and mortality as the tumor induces significant skeletal remodeling, fractures, pain and anemia; all of which reduce the functional status, quality of life and survival of the patient. Currently, the factors that drive cancer pain are poorly understood, however, several recently introduced models of bone cancer pain that mirror the human condition, are providing insight into the mechanisms that drive bone cancer pain and guiding the development of novel therapies to treat the cancer pain. Several of these therapies have recently been approved by the FDA to treat bone cancer pain (bisphosphonates, denosumab) and others are currently being evaluated in human clinical trials (tanezumab). These new mechanism-based therapies are enlarging the repertoire of modalities available to treat bone cancer pain and improving the quality of life and functional status of patients with bone cancer.

**KEY WORDS:** Cancer. Metastasis. Bone. Analgesia.

### Correspondencia:

\*Juan Miguel Jiménez-Andrade

Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa Aztlán

Universidad Autónoma de Tamaulipas

Calle 16 y Lago de Chapala

Col. Aztlán, C.P. 88740 Reynosa, Tamaulipas, México

E-mail: jandrade@uat.edu.mx

Recibido: 13-06-2012

Fecha de aceptación: 23-07-2012

## **E**l problema clínico

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2008 se estimó que a nivel mundial 12 millones de personas se diagnosticaron con cáncer (excluyendo epitelomas de cáncer en la piel) y 7.6 millones de muertes fueron debido al cáncer<sup>1</sup>. Las tasas de incidencia de cáncer se mantienen estables o disminuyen ligeramente en los países desarrollados, mientras que han aumentado en países en vías de desarrollo debido a factores como el tabaquismo, la obesidad y a un incremento en la esperanza de vida<sup>1,2</sup>. Además, con la mejora en el tratamiento y la detección temprana de varios tipos de cáncer, los índices de supervivencia han aumentado, de modo que incluso los pacientes con cáncer metastásico sobreviven años e incluso décadas a partir del diagnóstico inicial<sup>3</sup>.

El dolor es uno de los síntomas más comunes que se presenta en el diagnóstico del cáncer y puede estar presente en cualquier etapa de la enfermedad. Generalmente, el dolor aumenta a medida que la enfermedad progresa, de modo que el 75-90% de los pacientes con cáncer avanzado o metastásico experimentarán dolor severo<sup>4,5</sup>. En este trabajo se hace una revisión de los mecanismos fisiopatológicos del dolor oncológico óseo, ya que es el más común y difícil de tratar, muy posiblemente debido a que los cánceres más prevalentes en el ser humano hacen metástasis en el sistema óseo, como el cáncer de mama, próstata, riñón y pulmón<sup>6</sup>.

El dolor oncológico óseo suele ser descrito como continuo, constante y que incrementa gradualmente de intensidad<sup>7</sup>. Con la progresión de la enfermedad, puede surgir un segundo tipo de dolor oncológico conocido como «episódico» o «dolor incidente» grave<sup>8</sup>. El dolor episódico se define como un dolor transitorio extremo combinado con dolor constante en pacientes tratados con fármacos opioides<sup>9</sup>. Este tipo de dolor puede aparecer espontáneamente, por movimiento o por uso de la extremidad portadora del tumor. Debido a que la aparición del dolor oncológico episódico es frecuentemente aguda e impredecible, este dolor puede ser severo, debilitante y difícil de controlar<sup>8,10</sup>.

Actualmente, el dolor oncológico óseo es tratado usando como referencia la «escalera analgésica», que fue promulgada originalmente por la OMS en 1986. Esta escalera inicia con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE); si el dolor empeora, se utiliza un AINE + un opioide débil y, finalmente, si el dolor es severo, se utiliza un AINE + un opioide fuerte. Además de la escalera analgésica, otras terapias adyuvantes que se usan frecuentemente incluyen la radioterapia, radioisótopos,

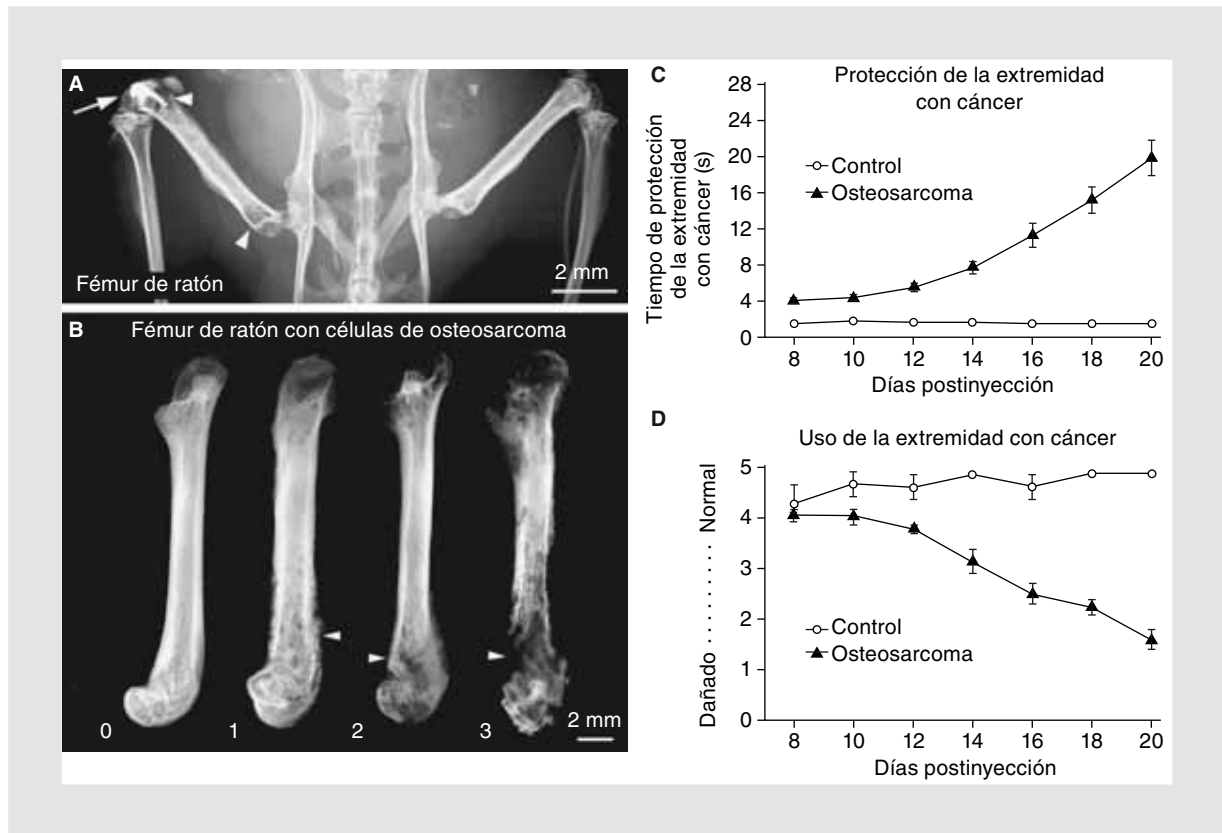
bloqueo de los nervios, antiepilépticos (gabapentina, carbamacepina), antidepresivos (amitriptilina, imipramina) y esteroides<sup>11</sup>. Aunque estas terapias pueden generar un alivio significativo del dolor oncológico óseo, todas ellas producen una gran variedad de efectos secundarios no deseados<sup>12</sup>.

## **Desarrollo de un modelo de dolor oncológico óseo en animales de laboratorio**

Dado que muchos tipos de cáncer pueden causar dolor, la pregunta clave es: ¿qué tipo de cáncer humano se puede seleccionar para desarrollar un modelo preclínico de dolor oncológico? Es importante mencionar que el principal objetivo en el desarrollo de un modelo preclínico de dolor oncológico óseo es generar conocimientos sobre los mecanismos que originan el dolor óseo y usar este conocimiento para el desarrollo de nuevas terapias analgésicas que sean más eficaces y presenten menos efectos secundarios que los analgésicos actuales. La incorporación de estos nuevos analgésicos en el tratamiento del cáncer tendrán el objetivo de mejorar significativamente la calidad de vida y el estado funcional del paciente.

A pesar de las enormes consecuencias en términos de sufrimiento que el dolor por cáncer puede causar en el humano, no fue hasta 1999 que se desarrolló el primer modelo experimental de dolor oncológico óseo en ratones. El modelo más utilizado para el estudio de la destrucción ósea y del dolor óseo debido al crecimiento tumoral en este sistema consiste en la inyección directa de células cancerosas en el espacio intramedular de la tibia o del fémur del ratón (Fig. 1). Posteriormente, se sella el sitio de inyección con una amalgama dental, la cual se une fuertemente y cierra el orificio de inyección en la cabeza distal del fémur. Este sellado permite contener las células tumorales en el espacio intramedular e impedir la invasión tumoral en el tejido circundante<sup>13,14</sup>. Cabe señalar que este modelo preclínico permite simultáneamente determinar las conductas de dolor oncológico óseo, el crecimiento del tumor y el remodelado del hueso inducido por el tumor en el mismo animal<sup>13-15</sup>. Este modelo se ha utilizado en diferentes laboratorios del mundo para determinar los mecanismos que generan y mantienen el dolor oncológico óseo.

Las primeras líneas de células tumorales que se estudiaron con este modelo experimental fueron las células 2472 de osteosarcoma de ratón que fueron inyectadas y depositadas en el espacio intramedular del fémur de ratón (Fig. 1 A). Estas células tumorales



**Figura 1.** Destrucción del hueso en un modelo de dolor oncológico óseo en ratón. Radiografía de baja resolución de la pelvis y patas traseras del ratón después de la inyección de células tumorales y cierre del sitio de inyección con una amalgama dental (flecha en **A**). Las puntas de las flechas indican las áreas de destrucción ósea (**A**). Radiografías del fémur de ratón que muestran la pérdida progresiva del hueso mineralizado causada por el crecimiento del tumor (**B**) durante 3 semanas. En la semana 1, hay una pérdida menor del hueso alrededor de la epífisis distal; en la semana 2, hay una pérdida sustancial del hueso mineralizado, tanto en la epífisis proximal como distal, y en la semana 3, se observa una pérdida de hueso mineralizado a lo largo de todo el fémur y una fractura en la epífisis distal (puntas de flecha). Las conductas nociceptivas incrementan significativamente con el tiempo y se correlacionan con el crecimiento del tumor y la destrucción del hueso, lo cual es semejante a lo que ocurre en pacientes con cáncer óseo. Los animales con dolor oncológico muestran mayor tiempo de protección (**C**) y disminución del uso (**D**) de la pata inyectada. (adaptado y con permiso de Honore, et al., 2000<sup>13</sup>, Schwei, et al., 1999<sup>14</sup> y Mantyh, et al., 2010<sup>45</sup>).

crecen rápidamente y reemplazan a las células hematopoyéticas en la médula ósea<sup>14</sup>. Semanas después de la inyección, todo el espacio de la médula es ocupado por las células tumorales y células estromales, inflamatorias e inmunes. En términos de la remodelación ósea, la inyección de células de osteosarcoma al fémur induce la proliferación e hipertrofia de los osteoclastos en la interfase del tumor en el hueso, con una significativa destrucción ósea en la epífisis proximal y distal del fémur (Fig. 1 B). En el modelo de osteosarcoma, las conductas nociceptivas incrementan significativamente con el tiempo y se correlacionan con el crecimiento del tumor y la destrucción del hueso, lo cual es semejante a lo que ocurre en pacientes con cáncer óseo primario o metastásico de tipo osteolítico (Figs. 1 C y D). Mientras las células de osteosarcoma constituyeron la primera línea de células tumorales utilizada, otros modelos de dolor oncológico óseo

se han desarrollado con líneas de células tumorales de próstata, glándula mamaria, piel y colon. Estos modelos han proporcionado información sobre las similitudes y diferencias que originan el dolor óseo debido al crecimiento de diferentes tipos de tumores<sup>16-18</sup>.

### Mecanismos que originan el dolor oncológico óseo

#### Dolor oncológico inducido por acidosis

Estudios en la última década demostraron que una subpoblación de neuronas sensoriales que detectan los estímulos nocivos expresan el receptor vanilloide 1 de potencial transitorio (TRPV1) y los canales de iones 3 sensibles a ácidos (ASIC3). Estos estudios fueron de gran interés para los investigadores que estudian el dolor en cáncer, ya que ambos canales responden a

la acidosis producida de manera directa e indirecta por las células cancerosas, que en general tienen un pH menor (6.8) que las células normales (7.2)<sup>19</sup>. Es importante destacar que muchos tumores que producen metástasis en los huesos también inducen una marcada proliferación e hipertrofia de osteoclastos. Los osteoclastos reabsorben rápidamente hueso por la generación de un pH de 2-4 en la interfase osteoclasto/hueso que conduce a la reabsorción ósea excesiva, que puede conducir a la fractura del hueso donde se encuentra el tumor<sup>20</sup>.

Previamente, Ghilardi, et al. demostraron que la administración aguda o crónica de un antagonista del receptor TRPV1 o que la inactivación del gen *TRPV1* resulta en una disminución significativa del dolor oncológico óseo. Cabe señalar que este receptor se expresa en fibras nerviosas que inervan el hueso donde crece el tumor<sup>21</sup>. Hasta ahora, no existen ensayos clínicos que estén evaluando la eficacia de antagonistas de TRPV1 o ASIC3 en pacientes con dolor oncológico. Sin embargo, como se discutirá más adelante, la comprensión del papel que desempeña el receptor TRPV1 en el dolor oncológico óseo ha proporcionado información fundamental de cómo las terapias que inhiben los osteoclastos, como los bifosfonatos y el denosumab (un anticuerpo monoclonal antirreceptor del activador del factor nuclear  $\kappa\beta$  ligando [RANK-L] totalmente humanizado), son eficaces en el tratamiento del dolor oncológico óseo<sup>22-24</sup>.

Como se mencionó anteriormente, el hueso es el sitio más común de metástasis de carcinomas de próstata, renales, pulmonares, mamarios y tiroideos<sup>6</sup>. Una vez que las células tumorales han hecho metástasis en el sistema óseo, se inicia el crecimiento del tumor, destrucción ósea y/o formación de tejido óseo (tumores osteoblásticos); todo esto puede resultar en la presencia de dolor severo, fracturas e hipercalcemia<sup>6</sup>. Las células tumorales no destruyen directamente el hueso, sino que junto con las células del estroma sintetizan y liberan el RANK-L. Este ligando se une a su receptor RANK, que se encuentra en la membrana de los osteoclastos. La activación de la vía RANK-L/RANK promueve la proliferación e hipertrofia de los osteoclastos, destruyendo, de esta manera, el hueso<sup>25</sup>. El proceso de reabsorción está asociado a una acidosis que puede estimular los canales TRPV1 o ASIC y generar el dolor oncológico óseo<sup>25</sup>. En la década pasada varios estudios mostraron que las terapias que reducen significativamente la función de los osteoclastos también reducen de manera significativa el dolor oncológico óseo<sup>13,22-24</sup>.

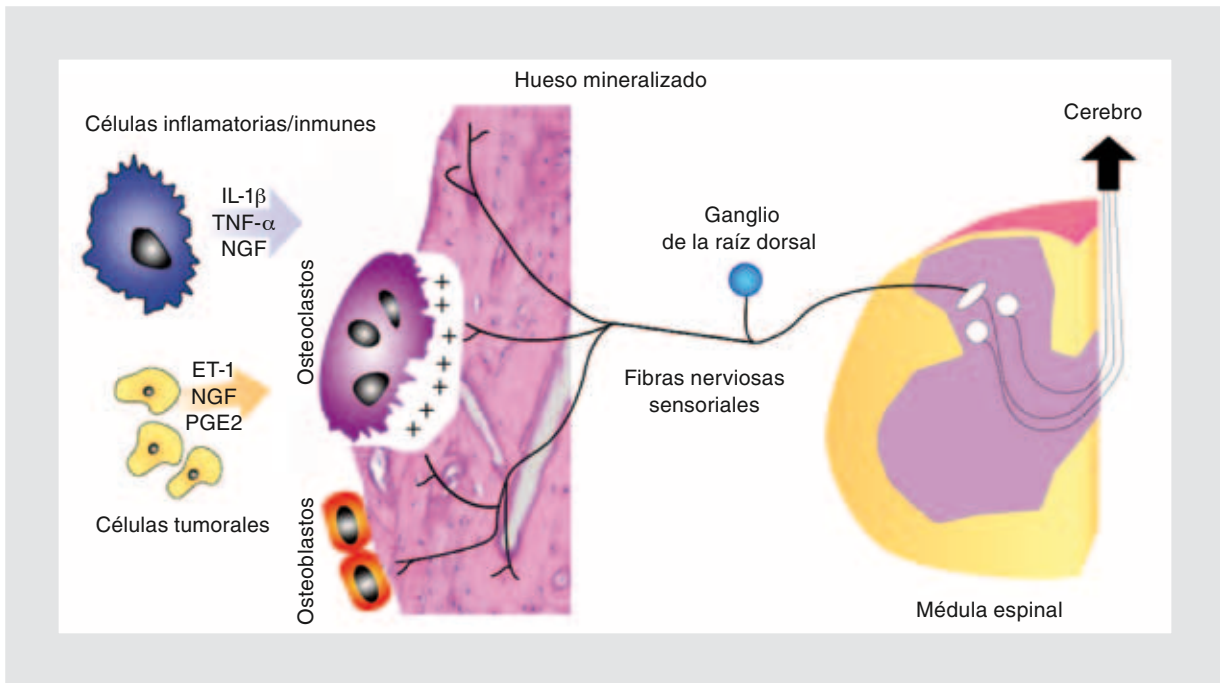
Una de las terapias más ampliamente utilizadas son los bifosfonatos. Este grupo de fármacos fácilmente se adhieren al hueso. Una vez internalizado el bifosfonato en el osteoclasto, este interfiere con el metabolismo energético del adenosina trifosfato (bifosfonatos que no contienen nitrógeno) o con la vía del mevalonato (bifosfonatos que contienen nitrógeno), resultando en la disfunción y, consecuentemente, en la apoptosis de los osteoclastos<sup>26</sup>. Como una población de fibras nerviosas que inervan el hueso expresan TRPV1<sup>21</sup>, una vía en la cual los bifosfonatos podrían reducir el dolor óseo es por la disminución de la acidosis inducida por osteoclastos, que, a su vez, disminuye la activación de los receptores TRPV1 o ASIC3 que se expresan en la fibras nerviosas sensoriales.

Otro método que es altamente eficaz para la disminución de la reabsorción del hueso inducida por tumores en animales y humanos es por el bloqueo de la unión del RANK-L a su receptor, que se requiere para la proliferación y maduración de los osteoclastos. Estudios previos demostraron que en la administración de fármacos que interfieren en la unión del RANK-L al receptor RANK (p. ej. osteoprotegerina o denosumab) hay una pérdida casi total de los osteoclastos activados, una amplia reducción en los marcadores plasmáticos de la reabsorción ósea y una significativa reducción del dolor oncológico óseo. Cabe señalar que recientes ensayos clínicos fase III han demostrado que el denosumab disminuye de manera significativa las complicaciones del sistema óseo en pacientes con cáncer de mama y próstata en estados avanzados<sup>23,27</sup>.

### ***Inestabilidad mecánica del hueso inducida por tumor***

Además de la acidosis, el exceso de la reabsorción por los osteoclastos que destruyen el hueso origina una inestabilidad mecánica y fractura, que ocasiona distorsión mecánica de las fibras nerviosas que inervan el hueso<sup>28</sup>. De esta manera, tras el debilitamiento o fractura debido al remodelado del hueso por el crecimiento tumoral, puede presentarse un tipo de dolor generado por el movimiento, presumiblemente, debido a la distorsión mecánica de las fibras nerviosas mecanosensitivas que inervan el hueso. Es evidente que el dolor asociado a la fractura se atenúa si se estabiliza el hueso y se reubica en su orientación normal<sup>29</sup>. Los tumores osteolíticos y osteoblásticos inducen pérdida de la resistencia mecánica y la estabilidad del hueso mineralizado<sup>30</sup>, de modo que, con la remodelación ósea, la tensión mecánica normalmente inocua ahora puede





**Figura 2.** Factores liberados por células tumorales y del estroma que originan dolor oncológico. El tumor se compone no solo de células cancerosas sino también de células del estroma asociadas a los tumores e incluyen a las células endoteliales, fibroblastos, así como una amplia variedad de células inflamatorias e inmunes. Las células cancerosas y las del estroma secretan una amplia variedad de factores, como la bradicinina, cannabinoides, citocinas, endotelinas (ET), el factor estimulante de colonias de macrófagos y el NGF, quienes sensibilizan o activan directamente las fibras nerviosas sensoriales<sup>18</sup>. IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; PGE2: prostaglandina E2 (adaptado y con permiso de Jiménez-Andrade et al., 2010<sup>48</sup>).

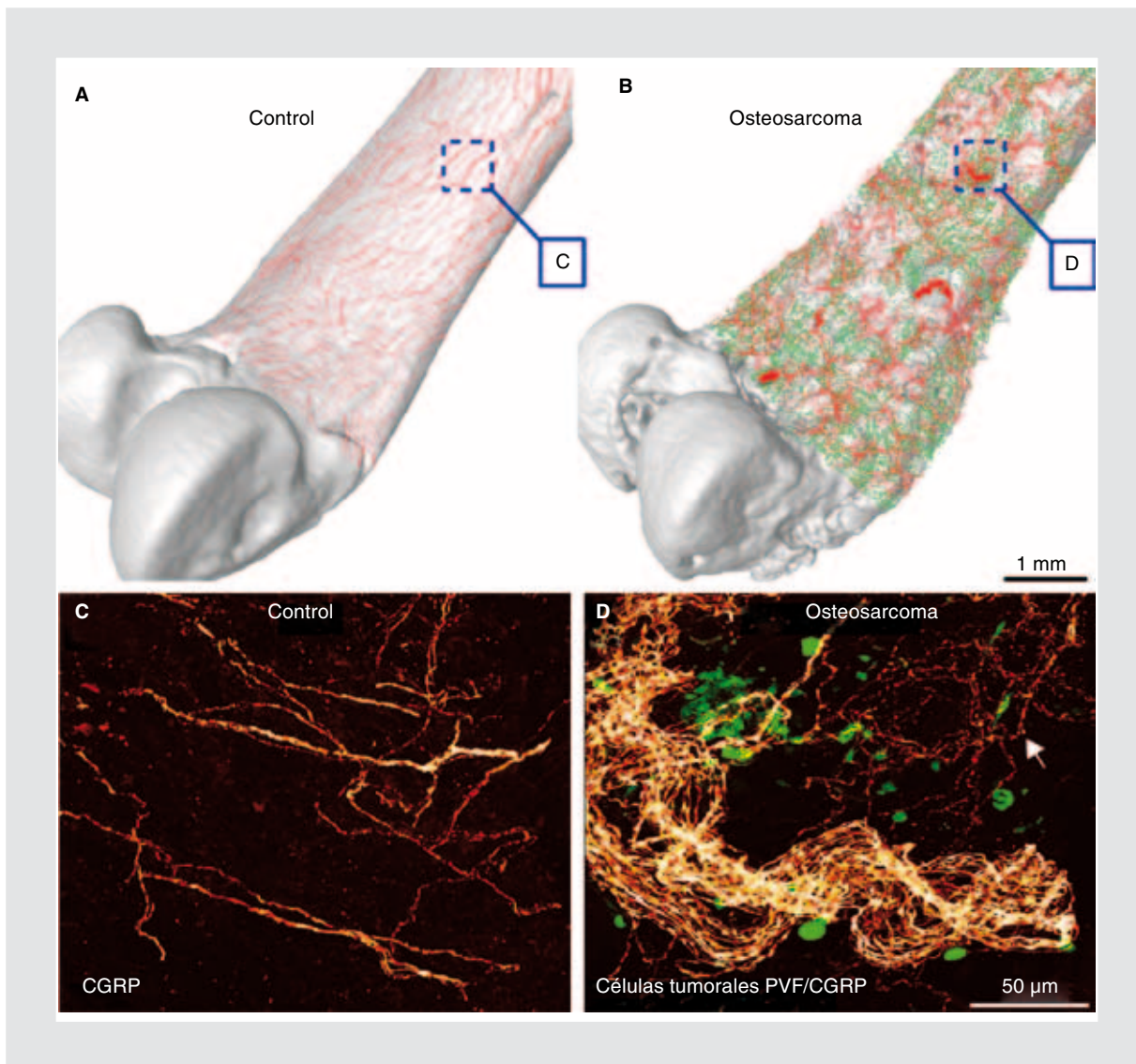
resultar en la distorsión o activación de las fibras nerviosas mecanosensitivas que inervan el hueso. Como los bifosfonatos y las terapias anti-RANK-L (denosumab), quienes reducen el remodelado óseo inducido por los osteoclastos, disminuyen la acidosis en animales y humanos, así como también promueven la resistencia mecánica de los huesos y reducen las fracturas.

### **Factores liberados por células tumorales y células del estroma que pueden originar dolor oncológico**

El tumor se compone no solo de células cancerosas sino también de células del estroma asociadas a los tumores. En la mayoría de los tumores, las células del estroma son mucho más numerosas que las células cancerosas e incluyen a las células endoteliales, fibroblastos, así como una amplia variedad de células inflamatorias e inmunes, incluyendo a los macrófagos, mastocitos, neutrófilos y linfocitos T<sup>31</sup>. Las células cancerosas y las células del estroma secretan una amplia variedad de factores<sup>31,32</sup>, quienes sensibilizan o activan directamente las neuronas aferentes primarias<sup>33</sup>. Estos incluyen a la bradicinina, cannabinoides, citocinas, endotelinas, al factor estimulante de colonias de macrófagos y al factor del

crecimiento nervioso (NGF) (Fig. 2). En esta revisión nos concentraremos en las terapias que tienen como blanco terapéutico inhibir la vía (receptor tirosina cinasa A) NGF/TrkA. Esta vía ha proporcionado una visión de los mecanismos que originan el dolor oncológico óseo, así como de la remodelación de las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas adultas mediadas por NGF, que se puede presentar en el cáncer de hueso.

Un concepto importante que ha surgido en la década son las acciones del NGF en la modulación y transmisión del dolor crónico. El NGF es fundamental para la supervivencia y el desarrollo de las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas en el adulto; además, desempeña un papel importante en la sensibilización y la activación de neuronas sensoriales TrkA<sup>+</sup> (véase Pezet<sup>34</sup> para revisión). De esta manera, además de inducir una rápida fosforilación y sensibilización de TRPV1, se ha demostrado que el transporte retrógrado del complejo NGF/TrkA, desde la terminal periférica hasta el cuerpo celular de los nociceptores, induce un aumento en la síntesis de la sustancia P y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) e incrementa la expresión de receptores (de bradicinina), canales (P<sub>2</sub>X<sub>3</sub>, TRPV1, ASIC3 y canales de sodio), factores de transcripción (ATF-3) y moléculas estructurales (neurofilamentos



**Figura 3.** Las células tumorales pueden inducir la formación de neuroma y reorganización de las fibras sensoriales inducidas por el crecimiento del tumor. Tomografía tridimensional microcomputarizada de un fémur de ratón control (A) o inyectado con células tumorales (B). Estas tomografías se generaron con el software Amira. El hueso inyectado con células cancerosas que expresan la proteína verde fluorescente (PVF) (en verde) tiene una remodelación significativa del hueso cortical y una reorganización de las fibras nerviosas sensoriales que son positivas al CGRP (en rojo) en comparación con el hueso control. Los cuadros A y B corresponden a las imágenes confocales de alta resolución en C y D, respectivamente, donde se observan las fibras nerviosas sensoriales CGRP y las células del sarcoma (en verde) del fémur de ratón (adaptado y con permiso de Mantyh et al., 2010<sup>45</sup>).

y moléculas de anclaje al canal de sodio p11) (Fig. 3) (véase Pezet<sup>34</sup> para revisión). Además, el NGF modula el tráfico y la inserción de los canales de sodio, tales como Nav 1.8<sup>35</sup> y TRPV1<sup>36</sup>.

Las terapias que bloquean el NGF o su receptor TrkA han sido analizadas recientemente en modelos de dolor oncológico óseo en cáncer de mama y próstata<sup>18,37-40</sup>. En estos estudios se ha podido demostrar que, a pesar de que las células cancerosas de próstata no expresan niveles detectables del ARN mensajero (ARNm) que codifica para el NGF en los tres

modelos de dolor oncológico óseo, la administración de la terapia anti-NGF (usando un anticuerpo que secuestra NGF) no solo fue altamente eficaz en la reducción de las conductas debido al crecimiento tumoral en el sistema óseo en etapas tempranas y avanzadas, sino que esta reducción fue superior a la obtenida con la administración aguda de 10-30 mg/kg de morfina<sup>38,39</sup>. Una pregunta interesante que surge de estos estudios es cómo explicar las acciones analgésicas de la terapia anti-NGF en modelos experimentales donde las células cancerosas no expresan NGF. Estudios previos

han demostrado que muchos tumores asociados a células del estroma, incluyendo a los macrófagos, linfocitos T, mastocitos y células endoteliales, son capaces de expresar y liberar NGF<sup>34</sup>.

### **Lesión del nervio inducido por el tumor y dolor neuropático**

En los modelos de dolor oncológico óseo en cáncer de próstata y de glándula mamaria, las células tumorales que invaden el hueso normal, en primer lugar, dañan y destruyen los elementos distales de las fibras sensoriales<sup>18,37,41</sup>. De esta manera, mientras las fibras sensoriales parecen tener una morfología normal en el borde del tumor, con el tiempo, las fibras nerviosas sensoriales comienzan a mostrar una apariencia discontinua y fragmentada. Esto sugiere que, seguido a la activación inicial de las fibras sensoriales por las células tumorales, los procesos distales de estas fibras son lesionados y destruidos por la invasión de células tumorales que primero proliferan y después producen necrosis<sup>37,41</sup>. Esta primera activación inducida por el tumor y después por una lesión de las fibras nerviosas sensoriales se acompaña de un incremento de las conductas de dolor continuo y de dolor producido por movimiento. Interesantemente, hay varios cambios en los ganglios raquídeos (sitio anatómico donde se encuentran los cuerpos celulares de las fibras sensoriales), como la hipertrofia de las células satélite que rodean los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales, regulación a la alta de ATF-3 y la infiltración de macrófagos en los ganglios raquídeos. Cabe señalar que estos cambios patológicos se han observado en otros modelos de lesión de los nervios periféricos y en otros tipos de dolor de origen no oncológico<sup>41</sup>. Estos datos, así como el hecho de que un componente del dolor oncológico óseo es disminuido por gabapentina (fármaco aprobado para el tratamiento del dolor neuropático), sugieren que el origen del dolor oncológico tiene un componente neuropático<sup>41</sup>.

### **Formación de neuroma y reorganización de las fibras sensoriales y simpáticas inducidas por el tumor**

Mientras la lesión inducida por tumor ha sido observada en animales y en humanos con cáncer, un mecanismo interesante pero en gran parte inexplorado que puede generar el dolor oncológico es la reorganización patológica (nacimiento) y la formación de neuroma por las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas. Estudios previos en humanos y animales de experimentación han demostrado que la reorganización patológica y/o formación del

neuroma pueden conducir a un cambio en el fenotipo de las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas, incluyendo una regulación al alta y una expresión inapropiada de los canales de sodio en las extremidades distales de las neuronas sensoriales lesionadas<sup>42,43</sup>. Esta nueva formación de fibras nerviosas sensoriales (que surgen en respuesta a la lesión del nervio periférico) presenta descargas ectópicas que suelen ir acompañadas por dolor severo y difícil de tratar<sup>43,44</sup>.

En modelos de dolor oncológico inducido por cáncer de mama<sup>18</sup>, próstata<sup>17</sup> y sarcoma<sup>45</sup> en ratón, se observó en primer lugar la lesión en el nervio, seguido por la reorganización y la formación de las estructuras similares al neuroma por las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas (Fig. 3). En los tres modelos se encontró que la administración de anti-NGF bloquea la reorganización y nacimiento de las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas, la formación de estructuras similares al neuroma y, significativamente, la inhibición del desarrollo de dolor oncológico en estos modelos<sup>17,18,45</sup>. Interesantemente, la inyección de células cancerosas de próstata de origen canino (que no expresan niveles detectables de ARNm de NGF) en el hueso de ratones desnudos induce la reorganización de las fibras nerviosas sensoriales y fibras nerviosas simpáticas TH<sup>+</sup><sup>17</sup>.

Estos estudios sugieren que los activadores de tirosina cinasa, en este caso NGF activa al receptor TrkA, puede inducir una reorganización marcada y activa de las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas que pueden contribuir al dolor continuo y espontáneo<sup>17,18</sup>. Claramente, otros activadores de los receptores tirosina cinasa como la artemina<sup>46</sup>, el factor estimulante de colonias de granulocitos<sup>47</sup> y de macrófagos<sup>47</sup>, que han demostrado estar involucrados en la sensibilización inducida por el tumor, también pueden desempeñar un papel significativo promoviendo la reorganización de las fibras nerviosas y la formación de neuroma. Es importante destacar que las células tumorales están proliferando constantemente, haciendo metástasis, provocando necrosis y después volviendo a crecer en nuevos sitios. De esta manera, incluso si las terapias que bloquean NGF o TrkA son administradas después de que la reorganización y/o la formación de neuroma se ha producido, estas terapias bloquearán al nervio recién formado y la formación de neuroma en el borde del crecimiento del tumor<sup>37</sup>.

### **Conclusiones**

Los modelos animales ahora están disponibles como un reflejo para el dolor oncológico óseo en humanos. La información generada a partir de estos modelos ha

proporcionado bases acerca de los mecanismos que generan y mantienen el dolor oncológico óseo. Varias terapias que se han probado originalmente en estos modelos preclínicos se encuentran en ensayos clínicos o han sido aprobadas recientemente para el tratamiento del dolor oncológico óseo. Algunas de estas terapias también han demostrado influir en la progresión de la enfermedad (crecimiento tumoral en el hueso). Estos estudios sugieren que podría ser posible desarrollar nuevas terapias que no solo reduzcan el dolor óseo inducido por el tumor sino que puedan atenuar la progresión de la enfermedad. El éxito del desarrollo y uso clínico de estas terapias tiene el potencial de impactar positivamente en el estado funcional, la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

## Bibliografía

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90. Epub 2011/02/08.
- Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Lifestyle as risk factor for cancer: evidence from human studies. *Cancer Lett.* 2010;293(2):133-43. Epub 2010/01/19.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300. Epub 2010/07/09.
- Costantini M, Ripamonti C, Beccaro M, et al. Prevalence, distress, management, and relief of pain during the last 3 months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey. *Ann Oncol.* 2009;20(4):729-35. Epub 2009/01/24.
- Van den Beuken-Van Everdingen MH, De Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, Van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18(9):1437-49. Epub 2007/03/16.
- Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Pt 2):6243s-9s.
- Dy SM, Asch SM, Naeim A, Sanati H, Walling A, Lorenz KA. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol.* 2008;26(23):3879-85.
- Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain.* 1997;69(1-2):1-18.
- Casuccio A, Mercadante S, Fulfaro F. Treatment strategies for cancer patients with breakthrough pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(6):947-53. Epub 2009/04/09.
- Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer.* 1997;80 Suppl 8:1588-94.
- Desandre PL, Quest TE. Management of cancer-related pain. *Emerg Med Clin North Am.* 2009;27(2):179-94. Epub 2009/05/19.
- Montagnini ML, Zaleon CR. Pharmacological management of cancer pain. *J Opioid Manag.* 2009;5(2):89-96. Epub 2009/06/11.
- Honore P, Luger NM, Sabino MA, et al. Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. *Nat Med.* 2000;6(5):521-8.
- Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, et al. Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *J Neurosci.* 1999;19(24):10886-97.
- Sabino MA, Ghilardi JR, Jongen JL, et al. Simultaneous reduction in cancer pain, bone destruction, and tumor growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *Cancer Res.* 2002;62(24):7343-9.
- Sabino M, Luger N, Mach D, et al. Different tumors in bone each give rise to a distinct pattern of skeletal destruction, bone cancer-related pain behaviors and neurochemical changes in the central nervous system. *Int J Cancer.* 2003;104(5):550-8.
- Jiménez-Andrade JM, Bloom AP, Stake JL, et al. Pathological sprouting of adult nociceptors in chronic prostate cancer-induced bone pain. *J Neurosci.* 2010;30(44):14649-56. Epub 2010/11/05.
- Bloom AP, Jiménez-Andrade JM, Taylor RN, et al. Breast cancer-induced bone remodeling, skeletal pain and sprouting of sensory nerve fibers. *J Pain.* 2011;12(6):698-711. Epub 2011/04/19.
- Griffiths JR. Are cancer cells acidic? *Br J Cancer.* 1991;64:425-7.
- Clohisy DR, Perkins SL, Ramnaraine ML. Review of cellular mechanisms of tumor osteolysis. *Clin Orthop Rel Res.* 2000;373:104-14.
- Ghilardi JR, Rohrich H, Lindsay TH, et al. Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain. *J Neurosci.* 2005;25(12):3126-31.
- Von Moos R, Strasser F, Gillessen S, Zaugg K. Metastatic bone pain: treatment options with an emphasis on bisphosphonates. *Support Care Cancer.* 2008;16(10):1105-15. Epub 2008/08/07.
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5132-9. Epub 2010/11/10.
- Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1125-32. Epub 2011/02/24.
- Clohisy DR, Mantyh PW. Bone cancer pain and the role of RANK-L/OPG. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004;4(3):293-300.
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer.* 2000;88 Suppl 12:2961-78.
- Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol.* 2009;27(10):1564-71. Epub 2009/02/25.
- Jiménez-Andrade JM, Martin CD, Koewler NJ, et al. Nerve growth factor sequestering therapy attenuates non-malignant skeletal pain following fracture. *Pain.* 2007;133(1-3):183-96. Epub 2007/08/19.
- Rubert Cynthia HR, Malawer M. Orthopedic management of skeletal metastases. In: Body JJ, ed. *Tumor bone disease and osteoporosis in cancer patients.* New York City: Marcel Dekker; 2000. p. 305-56.
- Arrington SA, Schoonmaker JE, Damron TA, Mann KA, Allen MJ. Temporal changes in bone mass and mechanical properties in a murine model of tumor osteolysis. *Bone.* 2006;38(3):359-67. Epub 2005/11/10.
- Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(4):239-52. Epub 2009/03/13.
- Mantyh PW. Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(10):797-809.
- Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature.* 2001;413(6852):203-10.
- Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:507-38.
- Gould HJ 3<sup>rd</sup>, Gould TN, England JD, Paul D, Liu ZP, Levinson SR. A possible role for nerve growth factor in the augmentation of sodium channels in models of chronic pain. *Brain Res.* 2000;854(1-2):19-29.
- Ji RR, Samad TA, Jin SX, Schmolz R, Woolf CJ. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron.* 2002;36(1):57-68.
- Jiménez-Andrade JM, Ghilardi JR, Castaneda-Corral G, Kuskowski MA, Mantyh PW. Preventive or late administration of anti-NGF therapy attenuates tumor-induced nerve sprouting, neuroma formation, and cancer pain. *Pain.* 2011;152(11):2564-74. Epub 2011/09/13.
- Sevcik MA, Ghilardi JR, Peters CM, et al. Anti-NGF therapy profoundly reduces bone cancer pain and the accompanying increase in markers of peripheral and central sensitization. *Pain.* 2005;115(1-2):128-41. Epub 2005/04/20.
- Halvorson KG, Kubota K, Sevcik MA, et al. A blocking antibody to nerve growth factor attenuates skeletal pain induced by prostate tumor cells growing in bone. *Cancer Res.* 2005;65(20):9426-35.
- Ghilardi JR, Freeman KT, Jiménez-Andrade JM, et al. Administration of a tropomyosin receptor kinase inhibitor attenuates sarcoma-induced nerve sprouting, neuroma formation and bone cancer pain. *Molecular Pain.* 2010;6(87).
- Peters CM, Ghilardi JR, Keyser CP, et al. Tumor-induced injury of primary afferent sensory nerve fibers in bone cancer pain. *Exp Neurol.* 2005;193(1):85-100. Epub 2005/04/09.
- Devor M, Govrin-Lippmann R, Angelides K, Na<sup>+</sup> channel immunolocalization in peripheral mammalian axons and changes following nerve injury and neuroma formation. *J Neurosci.* 1993;13(5):1976-92. Epub 1993/05/01.
- Black JA, Nikolajsen L, Kroner K, Jensen TS, Waxman SG. Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol.* 2008;64(6):644-53. Epub 2008/12/25.
- Devor M. Neuropathic pain: what do we do with all these theories? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(9):1121-7. Epub 2001/10/31.
- Mantyh WG, Jiménez-Andrade JM, Stake JL, et al. Blockade of nerve sprouting and neuroma formation markedly attenuates the development of late stage cancer pain. *Neuroscience.* 2010;171(2):588-98. Epub 2010/09/21.
- Ellitt CM, McIlwraith SL, Lawson JJ, et al. Artemin overexpression in skin enhances expression of TRPV1 and TRPA1 in cutaneous sensory neurons and leads to behavioral sensitivity to heat and cold. *J Neurosci.* 2006;26(33):8578-787.
- Schweizerhof M, Stosser S, Kurejova M, et al. Hematopoietic colony-stimulating factors mediate tumor-nerve interactions and bone cancer pain. *Nat Med.* 2009;15(7):802-7. Epub 2009/06/16.
- Jiménez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP, Ferng AS, Geffre CP, Mantyh PW. Bone cancer pain. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1198:173-81. Epub 2010/06/12.

# Cambiando el paradigma en las cardiopatías congénitas: de la anatomía a la etiología molecular

Irma Eloísa Monroy-Muñoz<sup>1</sup>, Nonanzit Pérez-Hernández<sup>1</sup>, Gilberto Vargas-Alarcón<sup>1</sup>, Guillermo Ortiz-San Juan<sup>1</sup>, Alfonso Buendía-Hernández<sup>2</sup>, Juan Calderón-Colmenero<sup>2</sup>, Samuel Ramírez-Marroquín<sup>3</sup>, Jorge Luis Cervantes-Salazar<sup>3</sup>, Pedro Curi-Curi<sup>3</sup>, Nancy Martínez-Rodríguez<sup>1</sup> y José Manuel Rodríguez Pérez<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D.F.; <sup>2</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D.F. y <sup>3</sup>Departamento de Cirugía Cardíaca Pediátrica y Cardiopatías Congénitas, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D.F.

## Resumen

El desarrollo embrionario del corazón consiste en una serie de interacciones morfogénicas complejas y específicas, que requieren del correcto funcionamiento de cada uno de los factores implicados en la cardiogénesis. Las cardiopatías congénitas (CC) son enfermedades complejas y multifactoriales, en las que el factor ambiental y el genético son de gran relevancia. No existe una correlación exacta entre los mecanismos moleculares y los defectos morfológicos de las CC, ya que en la mayoría de los casos la formación adecuada de una estructura anatómica implica el correcto funcionamiento de varias vías, las cuales pueden involucrar el producto de distintos genes. En este artículo se resumen los diferentes factores genéticos implicados en el desarrollo normal del corazón, así como las alteraciones más frecuentes que se han asociado con el desarrollo de las cardiopatías congénitas.

**PALABRAS CLAVE:** Cardiopatías congénitas. Factores de transcripción. Mutaciones. Polimorfismos.

## Abstract

Heart development consists in a group of complex and specific morphogenetic interactions, that requires the proper activity of each factor implicated in this process. Congenital heart defects (CHD) are a group of multifactorial complex diseases with environmental and genetic factors playing important roles. There is not an exact relation between molecular mechanisms and morphological defects in CHD, because in most of the cases the proper development of an anatomical structure implies the adequate function of several pathways that may depend of the action of different genes. This review summarizes the genetic factors implied in the normal heart development and the most common gene mutations associated with CHD.

**KEY WORDS:** Congenital heart disease. Transcription factors. Mutations. Polymorphisms.

## Introducción

Las CC son en conjunto la anomalía del desarrollo más común y principal causa de muerte no infecciosa

en recién nacidos alrededor del mundo. Su prevalencia a nivel mundial varía de 6-8/1,000 recién nacidos vivos (RNV)<sup>1-5</sup>. En nuestro país se estima una prevalencia del 1% (10/1,000 RNV) y se estima, según datos del Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS)<sup>6</sup>, que ocupa la segunda causa de mortalidad en menores de 1 año, con una tasa cercana a 1.4/1,000 RNV, encontrándose dentro de las tres primeras causas de muerte en niños entre 1-4 años de edad.

### Correspondencia:

Correspondencia:

José Manuel Rodríguez Pérez

Departamento de Biología Molecular

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

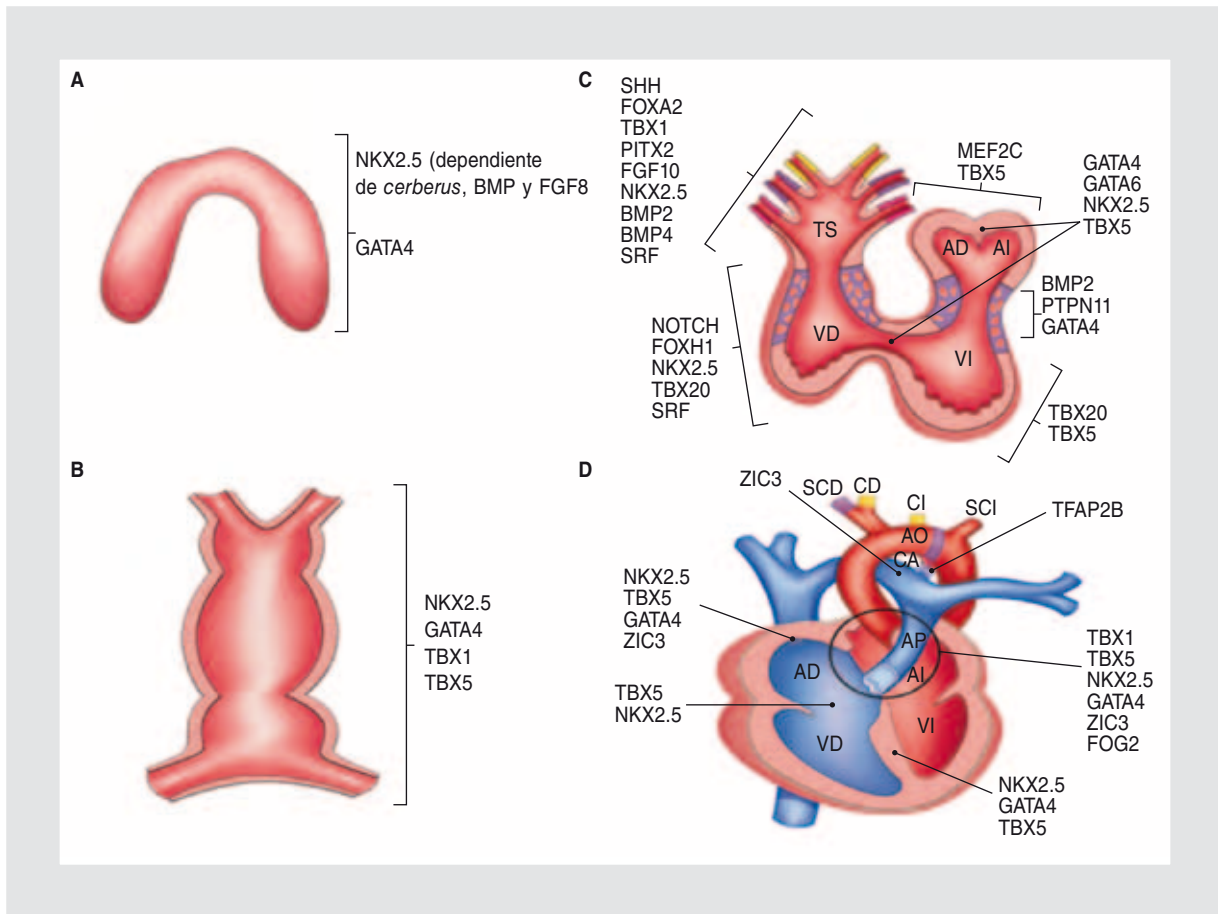
Juan Badiano, 1

Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F.

E-mail: josemanuel\_rodriguezperez@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 05-06-2012

Fecha de aceptación: 03-12-2012



**Figura 1.** Representación esquemática de los estadios de la morfogénesis cardíaca. **A:** estadio de creciente a los 15 días de gestación. **B:** estadio de tubo recto, formado por la fusión de las células mesodérmicas a los 21 días de gestación. **C:** estadio de torsión y rotación del tubo cardíaco y surgimiento de las arterias del arco aórtico a partir del tracto de salida, a los 28 días de gestación. **D:** estadio de remodelamiento y crecimiento de los ventrículos con la subsecuente maduración del corazón y la división de la circulación en sistémica (rojo) y pulmonar (azul), a partir de los 50 días de gestación hasta el nacimiento. AO: aorta; CA: conducto arterioso; AI: aurícula izquierda; CI: arteria carótida izquierda; VI: ventrículo izquierdo; SCI: arteria subclavia izquierda; TS: tracto de salida; AP: arteria pulmonar; AD: aurícula derecha; CD: arteria carótida derecha; SCD: arteria subclavia derecha; VR: ventrículo derecho.

Con el trabajo continuo de varias décadas se cuenta con cada vez mejores elementos para el diagnóstico, clasificación y tratamiento de las CC. La sobrevivencia de los niños afectados sigue en aumento y el cálculo de la prevalencia de CC en el adulto crece, actualmente estimada en 4.09/1,000<sup>1,7</sup>. Este progreso en la sobrevivencia de los pacientes con CC ha sido posible gracias al perfeccionamiento del abordaje morfológico, tanto en su clasificación como en su tratamiento quirúrgico<sup>8</sup>.

Hasta ahora la etiología de las CC se ha manejado como multifactorial. Existen asociaciones con diversos factores, pero en la mayoría de los casos se desconoce cuál es el proceso fisiopatológico involucrado. Entre los factores ambientales se encuentran infecciones virales como rubeola, exposición a teratógenos como ácido retinoico o litio, y enfermedades maternas como la diabetes *mellitus* y el lupus eritematoso<sup>9</sup>.

## Cardiogénesis

Durante el desarrollo embrionario de los vertebrados, el primer órgano en formarse es el corazón<sup>9,10</sup>. A los 15 días de gestación las células cardíacas progenitoras ya se han especializado y se agrupan formando una estructura conocida como creciente cardíaca (Fig. 1 A). Las células de la creciente cardíaca comienzan a expresar genes característicos de miocardio, como los *Nkx2.5* y *GATA4*. La expresión del primer gen depende de proteínas secretadas por el endodermo subyacente tales como *cerberus*, la proteína morfogenética ósea (BMP) y el factor de crecimiento fibroblástico tipo 8 (FGF-8)<sup>11,12</sup>. A las 3 semanas de desarrollo las células de este primordio cardíaco migran hacia la línea media formando un tubo cardíaco, que para entonces ya posee dos capas de tejido: una

capa interna de tejido endotelial y una capa externa de células miocárdicas (Fig. 1 B). Este corazón primitivo sufre una torsión y rotación hacia la derecha alrededor de la semana 4 de gestación, lo cual posiciona a las aurículas por encima de los ventrículos, asimismo a partir del tracto de salida comienzan a emerger las arterias del arco aórtico (III, IV y VI) (Fig. 1 C). Alrededor de las semanas 5 y 6 de desarrollo embrionario, se forman los septos cardíacos para dividir al corazón en cuatro cámaras cardíacas (2 aurículas y 2 ventrículos) y el tracto de salida o conducto arterioso se divide en la arteria pulmonar y la aorta, lo que resulta en la división de la circulación en pulmonar y sistémica, respectivamente (Fig. 1 D)<sup>13,14</sup>. Más tarde ocurre un remodelamiento valvular intensivo junto con el crecimiento de los ventrículos para completar la maduración del corazón. El establecimiento de la simetría izquierda-derecha es muy importante para el desarrollo normal del corazón. Los genes expresados en la placa cardiogénica como *NKX2.5*, el factor de transcripción de unión al factor de respuesta sérica c-fos (SRF), *GATA4*, *TBX5* y *HAND2* forman el centro regulador de la red de morfogénesis cardíaca, la cual controla la rotación del tubo cardíaco, la simetría izquierda-derecha y la formación de las cámaras cardíacas<sup>13,15</sup>.

Diferentes tipos de células contribuyen al crecimiento cardíaco. Las células del primer campo del corazón (FHF) contribuyen únicamente a la formación del ventrículo derecho y del canal atrioventricular, mientras que las aurículas, ventrículo izquierdo y gran parte del tracto de salida provienen de precursores mesenquimales que residen en el segundo campo del corazón (SHF)<sup>16,17</sup>.

El estudio morfológico y anatómico ha sido fundamental para los avances en tratamiento y diagnóstico de las CC, siendo de vital importancia la aplicación de métodos de biología molecular para la comprensión de los mecanismos que conducen a ellas<sup>18</sup>. Se ha generado un cambio drástico en el modo de estudiar el desarrollo cardíaco con las nuevas estrategias para el estudio de la cardiogénesis implicando el paso de los cortes secuenciales de corazones embrionarios de distintos animales, a la aplicación de los métodos moleculares de identificación de linajes celulares, experimentando con modelos transgénicos y análisis clonal retrospectivo. Estas tecnologías han dado una visión más dinámica del desarrollo del aparato cardiovascular y han permitido encontrar el origen, a veces insospechado, de varias estructuras anatómicas a partir de determinados grupos celulares, así como los genes y sus productos involucrados. En cuanto al estudio de las enfermedades congénitas, se ha observado un

tránsito desde el estudio de familias con recurrencia de una enfermedad o estudios poblacionales, hasta los estudios en pacientes afectados, dirigidos a detectar mutaciones o polimorfismos de genes candidatos identificados en modelos animales<sup>8</sup>.

No existe una correlación exacta uno a uno (un gen, un defecto) entre los mecanismos moleculares y los defectos morfológicos de las CC. Esto sucede porque muchas veces la formación adecuada de una estructura anatómica implica el correcto funcionamiento de varias vías que pueden involucrar el producto de distintos genes. En este sentido, suele haber un mismo defecto para distintos mecanismos/distintos genes. En el presente artículo se presenta un resumen breve de varios genes y mecanismos implicados hasta ahora en la génesis de CC. En la tabla 1 se resume la clasificación, frecuencia y genes implicados en ellas. Se clasifican según categorías anatómicas amplias en: a) defectos de septación y de la conexión atrioventricular; b) defectos del tracto de salida o defectos del arco aórtico; c) defectos obstructivos de la arteria pulmonar y aorta, y d) anomalías de la simetría derecha-izquierda (síndrome de heterotaxia)<sup>15</sup>.

## Defectos de septación y de la conexión atrioventricular

Los defectos de la septación son el tipo más común de CC, representando el 50% de estas. Se clasifican, según las cámaras que dividen, en interventriculares, interauriculares y auriculoventriculares. La importancia clínica está en las posibles consecuencias de estas comunicaciones, tales como el aumento del flujo pulmonar con el consecuente daño a la vasculatura pulmonar, crecimiento auricular con el riesgo aumentado de arritmias, y crecimiento ventricular por aumento de volúmenes sanguíneos.

Tanto en los modelos animales como en el estudio de familias afectadas, varios aspectos moleculares en los defectos de septación aportan información que coincide en señalar genes específicos. Es notable el conocimiento actual de la importancia que tienen en este grupo de CC los factores de transcripción *NKX2.5*, *TBX5* y *GATA4*. Estos tres factores de transcripción, que comienzan a expresarse desde temprano en las células de linaje cardíaco, también regulan la expresión de los genes de proteínas contráctiles en cardiocitos. En etapas tardías del desarrollo cardíaco, las mutaciones en *NKX2.5*, *TBX5* y *GATA4* impiden que se desarrolle normalmente el proceso de septación atrial y ventricular<sup>15,19</sup>.

Tabla 1. Clasificación, frecuencia y genes implicados en las cardiopatías congénitas

Cardiopatía	Frecuencia <sup>†</sup>	Pacientes operados en el INC (2010-2011) n (%) <sup>‡</sup>	Genes implicados
Todas las cardiopatías congénitas*	11.89 [9.596]	846 (100%)	
Comunicación interventricular <sup>27,50,51</sup>	4.2 (1:280) [3.57]	93 (11%)	<i>NKX2.5, GATA4, TBX20, TBX1, TBX5</i>
Comunicación interauricular <sup>21,27,34,50,51</sup>	3.89 (1:1.062)	51 (6%)	<i>NKX2.5, GATA4, TBX20, MYH6, TBX5 [ACTC], GATA6</i>
Estenosis pulmonar <sup>40,43,45</sup>	0.50 (1:2.645) [0.729]	3 (0.4%)	<i>JAG1, NOTCH2, PTPN11</i>
Canal auriculoventricular <sup>33,40</sup>	0.57 (1:1.372) [0.348]	35 (4%)	<i>(TBX5, NKX2-5) CRELD1, PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1, GATA6</i>
Tetralogía de Fallot <sup>28,34,39,43,45,50,52</sup>	10.49 <sup>1</sup> [1] (1:2375) [0.421]	68 (8%)	<i>NKX2.5, NOTCH1, TBX1, JAG1, NOTCH2, GATA6, TBX20, CITED2</i>
PCA <sup>36,38</sup>	0.31 (1:11.111) [0.799]	12 (1.4%)	<i>TFAP2B</i>
Transposición de los grandes vasos <sup>34</sup>	(1:3.175) [0.315]	49 (5.8%)	<i>NKX2.5, THRAP2</i>
Estenosis de válvula aórtica <sup>40,45</sup>	0.27 (1:12.395) [0.401] [13.556]	6 (0.7%)	<i>NOTCH1, PTPN11</i>
Coartación de aorta <sup>40,45</sup>	0.25 (1:7.142) [0.409]	33 (3.9%)	<i>NOTCH1, PTPN11</i>
Doble salida del ventrículo derecho <sup>51,52</sup>	(1:6.369) [0.157]	44 (5%)	<i>NKX2.5, THRAP2 [CFC1], GATA4</i>
Atresia pulmonar <sup>8</sup>	(1:7.576) [0.132]	60 (7%)	–
Hipoplasia del ventrículo izquierdo <sup>8,40</sup>	0.13 (1:3.759) [0.266]	7 (0.8%)	<i>NOTCH1 (NKX2-5)</i>
Tronco arterioso <sup>32,52</sup>	(1:9.349) [0.107]	10 (1.2%)	<i>2TBX1 (Ctcf<sup>2</sup>[?]), GATA6</i>
Conexión anómala de vena pulmonar <sup>28</sup>	[0.094]	63 (7.5%)	<i>TBX20</i>
Atresia tricúspide <sup>50</sup>	(1:12.658) [0.079]	24 (2.8%)	<i>NKX2.5</i>
Anomalía de Ebstein <sup>50</sup>	0.02 (1:8.772) [0.114]	1 (0.1%)	<i>NKX2.5</i>
Interrupción de arco aórtico <sup>8</sup>	(1:17.291)	9 (1.1%)	–

\*No incluye válvula aórtica bicúspide.

<sup>†</sup>Fuente: www.bddccpcc.net<sup>6</sup>.<sup>‡</sup>Prevalencia por cada 1,000 RNV<sup>42,49</sup>.

El *NKX2.5* pertenece a un grupo de genes que codifican para factores transcripcionales con dominio homeobox, los cuales poseen un papel importante en la regulación de la expresión genética tejido específica esencial para la diferenciación tisular, así como en la determinación de patrones temporales y espaciales durante el desarrollo. Este factor resulta crítico para la formación cardíaca en *Drosophila*, ya que el mutante homocigoto en este modelo es conocido como «hombre de hojalata», en referencia al personaje del Mago

de Oz por su ausencia completa de las estructuras homólogas al corazón. En modelos murinos con mutación homocigótica resulta en malformaciones letales en el embrión y falla cardíaca por insuficiencia hemodinámica en el estadio embriológico de «asa». La ausencia de *NKX2.5* impide la formación del asa y la diferenciación de los ventrículos. El modelo heterocigoto presenta anomalías en los septos atriales y ventriculares<sup>20</sup>, lo cual es compatible con el fenotipo humano de mutaciones en este gen. En 1998, Schott, et al.<sup>21</sup>



describieron por primera vez una mutación monogénica en *NKX2.5* como causa de un defecto cardíaco no sindrómico.

Más de 30 mutaciones se han identificado en *NKX2.5*. Las mutaciones heterocigotas de *NKX2.5* explican más o menos 4% de todas las CC. Aunque los defectos del septo atrial son las más comunes, también está relacionado con defectos del septo ventricular, anomalías en la válvula tricúspide, tetralogía de Fallot (TF), anomalía de Ebstein, etc. Las distintas manifestaciones fenotípicas relacionadas con este factor de transcripción hablan de la multifuncionalidad que posee durante el desarrollo cardíaco<sup>22</sup>.

El *GATA4* es un factor de transcripción con motivos de «dedos de cinc». Este factor de transcripción trabaja conjuntamente con *NKX2.5*. El modelo mutante para este gen presenta defectos en el plegamiento anterior del embrión: no hay fusión del tubo cardíaco, y se presenta la muerte, quizá debido a la importancia de *GATA4* en la señalización para la migración ventral. Estudios en familias con defectos de la septación han relacionado a *GATA4* con defectos interauriculares e interventriculares sin la presencia de defectos de conducción<sup>18</sup>. Además, se ha relacionado con defectos de doble salida del ventrículo derecho (DSVD) y ventrículo izquierdo hipoplásico<sup>19,22</sup>.

El síndrome de Holt-Oram es causado por mutaciones en el *TBX5*<sup>23,24</sup>, y se caracteriza por defectos del septo auricular y ventricular similares a los observados en mutaciones de *NKX2.5* asociados a malformaciones en brazos y piernas. De modo muy interesante, se han identificado alteraciones cardíacas aisladas relacionadas a este gen. Además, las mutaciones relacionadas con defectos cardíacos han sido identificadas en regiones de la proteína distintas a aquellas relacionadas con defectos de los miembros<sup>24</sup>.

Los ratones con mutación en el gen *TBX5* mueren en etapa embrionaria, debido a que no logran formar el tubo cardíaco y hay atrios hipoplásicos. Al igual que los dos genes mencionados, los modelos animales no sobreviven cuando se mutan ambos alelos. Sin embargo, los animales heterocigotos (un alelo mutado y uno sano) pueden modelar y dar claves sobre los mecanismos fisiopatológicos de distintas CC en humanos<sup>25</sup>.

Son pocos los genes blanco descritos para *TBX5*. Sin embargo, se le asocia directamente con *NKX2.5* y *GATA4*, así como con los activadores transcripcionales Tip60 (acetiltransferasa de histonas) y Baf60C (un componente del sistema de remodelamiento de cromatina adenosina trifosfato [ATP] dependiente *Swi/Snf* tipo BAF)<sup>26</sup>.

Mutaciones en los factores *TBX5*, *NKX2.5* y *GATA4* están fuertemente asociadas con defectos en la septación, tanto auricular como ventricular, ya que se ha postulado que dichas mutaciones interrumpen la interacción entre estos tres factores transcripcionales.

El *MYH6* es activado por *GATA4* y *TBX5*, y ha sido relacionado con defectos del septo ventricular.

El *Tbx20* fue relacionado con CC por primera vez en 2007<sup>27</sup>. Este factor de transcripción interactúa con *NKX2.5*, *GATA4* y *TBX5*, los cuales habían sido previamente asociados a CC. Mutaciones en la caja T (*T-box*) de este gen se asocian con distintas anomalías, incluyendo defectos de septación, valvulogénesis y cardiomiopatía dilatada en adultos. También se han asociado mutaciones de este gen a la TF y conexión anómala de vena pulmonar<sup>28</sup>, aunque esta asociación parece débil.

## Defectos del tracto de salida o defectos del arco aórtico

El segundo grupo más común de CC son los defectos del tracto de salida y del arco aórtico, que constituyen cerca del 20-30% de todas las CC. La etiología genética de algunas de estas CC comenzó a vislumbrarse al estudiar el síndrome de delección 22q11, que incluye el síndrome de DiGeorge, velocardio-facial y la anomalía conotruncal-cara. La delección 22q11 es el tipo de delección más frecuente y la segunda causa de cardiopatía asociada a síndrome, después de la trisomía 21. Esta delección se caracteriza por malformaciones asociadas a defectos en los arcos y bolsas faríngeas, tales como paladar hendido, hipoplasia tímica y paratiroides; además de una serie de CC de las cuales la más común es la persistencia del tronco arterioso (ausencia de septación en el cono de salida, y su división en aorta y arteria pulmonar), pero que incluyen la TF, interrupción de arco aórtico y doble salida ventricular.

La delección abarca cerca de 3 Mb y contiene 30 genes. Entre estos se encuentra el gen *TBX1*, un gen expresado en los arcos faríngeos y que en modelos animales ha probado ser responsable de un fenotipo que corresponde a la delección en humanos<sup>29,30</sup>. Además, se han identificado pacientes con el fenotipo de delección 22q11 portadores de mutaciones heterocigotas de *TBX1*, pero que no poseen la microdelección<sup>31</sup>. Las cardiopatías vistas en los defectos de *TBX1* corresponden a defectos del cono de salida. Hay un doble mecanismo fisiopatológico propuesto<sup>31</sup>. Se involucra al SHF dentro de la patogenia, pues *TBX1* regula la proliferación de estas células, destinadas a participar en la formación del

cono de salida. Además, este gen es necesario para que las células que expresan *NKX2.5* formen el septo aortopulmonar, que divide la aorta de la arteria pulmonar en el tronco de salida embrionario<sup>53</sup>.

Otro gen candidato para el fenotipo es *Crkl*, que codifica para una proteína adaptadora involucrada en procesos de señalización, y que ha sido implicado en CC en ratones, con el mismo fenotipo de las mutaciones en *TBX1*<sup>15</sup>.

Muy recientemente se ha encontrado relación del gen *GATA6* con defectos en el tracto de salida, específicamente, con la persistencia del conducto arterioso (PCA)<sup>32,33</sup> y TF<sup>34</sup>. *GATA6* es un miembro de la familia *GATA* de factores de transcripción. Su expresión y función empalma frecuentemente con la de *GATA4*. Este último ya ha sido relacionado con distintas CC. Sin embargo, el papel de *GATA6* en estas apenas se está dilucidando. El estudio de Kodo, et al., en Japón<sup>32,35</sup>, reveló que este factor de transcripción regula la expresión de los genes que codifican la proteína guía neurovascular semaforina 3C y su receptor plexina A2.

El conducto arterioso es una estructura importante para la circulación fetal que debe ocluirse y desaparecer poco tiempo después del nacimiento. El estudio del síndrome de Char, una condición autosómica dominante caracterizada por PCA, facies dismórfica y alteraciones digitales, dio como resultado la identificación del factor de transcripción *TFAP2B* (factor de transcripción AP-2 $\beta$ ) como causante del síndrome<sup>36</sup>. Este gen se expresa principalmente en células de la cresta neural, las cuales desempeñan un papel importante en la septación que se forma entre la aorta y la arteria pulmonar en el tracto primitivo común<sup>37</sup>. Este hecho resalta el papel de estas células en el cierre del conducto arterioso. Además, también se han identificado mutaciones del gen que producen PCA aislada, no sindrómica<sup>38</sup>. El cofactor de *TFAP2B*, *CITED-2*, se ha asociado también a CC, principalmente con TF<sup>39</sup>.

### **Defectos obstructivos de la arteria pulmonar y aorta**

Los defectos obstructivos, tanto de la arteria aórtica como pulmonar, varían en su intensidad y pueden llegar, en su peor extremo, a la hipoplasia ventricular. Al igual que otras malformaciones congénitas, las primeras pistas sobre la etiología genética de este grupo de malformaciones vinieron de síndromes que tuvieran el fenotipo buscado. El síndrome de Williams es un síndrome que se caracteriza, desde el punto de vista cardiovascular, por estenosis supraavalvular de la aorta

y estenosis periférica de las arterias pulmonares. Tiene además varias características extravasculares, como retraso mental e hipercalcemia neonatal, entre otras. La microdelección en este síndrome, 7q11, conllevaba haploinsuficiencia en el gen de la elastina (*ELN*), causante de las anomalías vasculares<sup>15</sup>.

Otro mecanismo importante que condiciona obstrucción en la salida es el engrosamiento de las válvulas semilunares, aórticas y pulmonares. El engrosamiento de estas puede asociarse también a válvulas bicúspides. El síndrome de Noonan está caracterizado por estatura corta, anomalías faciales y anomalías cardíacas, principalmente estenosis pulmonar asociada a una válvula pulmonar displásica. Sin embargo, también se ha asociado a cardiopatía dilatada y canal auriculoventricular. Se han encontrado mutaciones puntuales con ganancia de función en el gen *PTPN11* en cerca del 50% de los pacientes con este síndrome<sup>40</sup>. La importancia de este gen y los mecanismos que conducen a cardiopatía se han probado en modelos murinos, en los que su delección conduce a válvulas displásicas y bivalvas. El mecanismo parece ser la hiperproliferación de los cojines del tracto de salida, estructuras de las que derivan las válvulas arteriales<sup>11</sup>.

El producto de *PTPN11* (*Sph2*) es esencial para la activación de la cascada *Ras-Erk* en la mayoría de los receptores tirosina cinasa. Consistente con la relación en alteraciones de esta ruta y la presencia de estenosis pulmonar, está la neurofibromatosis tipo I, una enfermedad causada por mutaciones en el gen neurofibromina 1 (*NF1*). La disminución de este gen aumenta la actividad de señalización de Ras. En esta enfermedad se presenta estenosis pulmonar, además de fibromas en la piel y manchas café con leche, entre otras características.

Un síndrome que incluye en su morfología CC del corazón derecho es el de Alagille. En este se presentan distintas alteraciones, desde estenosis pulmonar moderada hasta TF, además de alteraciones extracardíacas como estenosis biliar. El fenotipo es causado por mutaciones o delecciones que comprendan el *locus* del gen *JAGGED-1*<sup>41,42</sup> hasta en un 94% de los casos. También se han identificado mutaciones en *JAGGED-1* en pacientes con estenosis pulmonar y TF, sin otras características del síndrome<sup>43</sup>.

El *JAGGED-1* es un ligando para el grupo *NOTCH* 1-4, una familia de receptores transmembranales relacionados con la diferenciación celular y el desarrollo embrionario. Un miembro de esta familia, *NOTCH1*, ha cobrado importancia en la etiología de las CC<sup>8</sup>.

En 2005, Garg, et al.<sup>44</sup> detectaron que mutaciones en *NOTCH1* causaban un espectro de defectos del

desarrollo en la válvula aórtica, así como anomalías de esta, incluyendo calcificaciones y válvulas bicúspides. Las complicaciones observadas en esta CC son la calcificación prematura y la necesidad de implantar una válvula artificial. Es interesante que algunos individuos que no presentaron la CC original pero poseían la mutación también presentaron calcificaciones prematuras y la necesidad de aplicar la misma terapia que a aquellos con la malformación.

Recientemente, se encontró que mutaciones en el gen *NOTCH2*, otro gen de esta familia de receptores, puede también causar el síndrome de Alagille<sup>45</sup>. Este hecho resalta la relación que hay en esta vía-*NOTCH* de señalización y demuestra la heterogeneidad genética de esta enfermedad.

Las claves para interpretar las anomalías congénitas secundarias a mutaciones en *JAGGED1/NOTCH* empiezan a ser comprendidas e involucran al SHF. En 2009 un grupo de investigadores en Filadelfia probaron, a través de experimentos en un modelo murino, que la ausencia de *JAGGED1* o la inhibición la señalización *NOTCH* en el SHF conlleva distintas CC, principalmente de la aorta y del tracto de salida. Los embriones de ratón en los que se interrumpió la vía mostraron disminución en la expresión de *FGF8* y *BMP4*. Hubo defectos en el desarrollo de tejidos vecinos al SHF, por ejemplo defectos en la migración de las células de la cresta neural y defectos en la transición endotelio-mesénquima en los cojines endocárdicos del tracto de salida. Este último defecto se revirtió *in vitro* con aumento exógeno de *FGF8*. De este modo se propone un modelo que relaciona la función de *JAGGED1/NOTCH* dentro del SHF y su repercusión en la migración de células de la cresta neural y desarrollo de los cojines endocárdicos<sup>46</sup>.

Se ha probado la importancia de las células de la cresta neural en la formación de las válvulas semilunares y el músculo liso de la aorta ascendente, con las repercusiones que su alteración conlleva: defectos valvulares, estenosis aórtica, aneurismas y disecciones<sup>47</sup>. De este modo, la interacción de distintos tejidos embrionarios y rutas moleculares, especialmente *NOTCH/JAGG1*, convergen para integrar adecuadamente el tracto de salida<sup>48,49</sup>. Esta es materia reciente y muy activa de investigación.

### Anomalías de la simetría derecha-izquierda (síndrome de heterotaxia)

La heterotaxia visceral es uno de los desórdenes congénitos más complejos. Constituye un síndrome caracterizado por una alteración severa del patrón de

simetría derecha-izquierda y de la relación espacial de los órganos.

Durante el desarrollo, el corazón es el primer órgano que distorsiona la simetría bilateral del embrión en formación. Estudios en varias especies han permitido el descubrimiento de más de 80 genes que regulan la simetría derecha-izquierda y proveen una base en la cual considerar los defectos de simetría lateral. En embriones de pollo la expresión asimétrica del factor *Shh* (proteína Sonic hedgehog) lleva a la expresión de dos miembros de la vía del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), *Nodal* y *LEFTYA*, en la placa mesodérmica izquierda. La expresión de *Nodal* en el lado izquierdo del embrión en desarrollo induce la torsión y rotación a la derecha del tubo cardíaco. En el mesodermo lateral derecho una vía de señalización mediada por un receptor de activina inhibe la expresión de *Shh* y *Nodal*. Las vías de señalización de la activina y *Nodal* resultan en la expresión final del factor de transcripción *Pitx2*, en el lado izquierdo de los órganos viscerales, lo cual resulta suficiente para el establecimiento de la asimetría derecha-izquierda en el corazón, pulmones e intestino en desarrollo<sup>15</sup>.

### Conclusiones

Las cardiopatías congénitas son un conjunto de padecimientos relacionados con el desarrollo embrionario del corazón, que representan la principal causa de muerte no infecciosa en recién nacidos alrededor del mundo. A pesar de que se sabe que la cardiogénesis requiere de una intrincada red de interacciones morfogenéticas (que presentan alteraciones en pacientes con diagnóstico de cardiopatías congénitas), de las cuales se tiene conocimiento en su mayoría, aún falta mucho para definir una relación directa entre los diferentes genes o factores de transcripción y el desarrollo de los diferentes tipos de cardiopatías congénitas.

### Bibliografía

1. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007;115:163-72.
2. Samanek M. Congenital heart malformations: prevalence, severity, survival, and quality of life. *Cardiol Young*. 2000;10:179-85.
3. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation*. 1971;43:323-32.
4. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics*. 1980;65:375-461.
5. Martínez OP, Romero IC, Alzina AV. Incidence of congenital heart disease in Navarra (1989-1998). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1428-34.
6. Sistema Nacional de Información en Salud. [www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html](http://www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html). 1-5-0012. Ref type: online source.
7. Dearani JA, Connolly HM, Martínez R, Fontanet H, Webb GD. Caring for adults with congenital cardiac disease: successes and challenges for 2007 and beyond. *Cardiol Young*. 2007;17:87-96.

8. Sander TL, Klinkner DB, Tomita-Mitchell A, Mitchell ME. Molecular and cellular basis of congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am.* 2006;53:989-1009.
9. Huang JB, Liu YL, Sun PW, Lv XD, Du M, Fan XM. Molecular mechanisms of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol.* 2010;19:e183-93.
10. Srivastava D. Genetic regulation of cardiogenesis and congenital heart disease. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:199-213.
11. Alsan BH, Schultheiss TM. Regulation of avian cardiogenesis by Fgf8 signaling. *Development.* 2002;129:1935-43.
12. Laverriere AC, Macneill C, Mueller C, Poelmann RE, Burch JB, Evans T. GATA-4/5/6, a subfamily of three transcription factors transcribed in developing heart and gut. *J Biol Chem.* 1994;269:23177-84.
13. Hoffman JL, Kaplan S, Libერთson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J.* 2004;147:425-39.
14. Marín-García J. Advances in molecular genetics of congenital heart disease. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:242-5.
15. Garg V. Insights into the genetic basis of congenital heart disease. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63:1141-8.
16. Greulich F, Rudat C, Kispert A. Mechanisms of *T-box* gene function in the developing heart. *Cardiovasc Res.* 2011;91:212-22.
17. Nemer M. Genetic insights into normal and abnormal heart development. *Cardiovasc Pathol.* 2008;17:48-54.
18. Bajolle F, Zaffran S, Bonnet D. Genetics and embryological mechanisms of congenital heart diseases. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102:59-63.
19. Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature.* 2008;451:943-8.
20. Biben C, Weber R, Kesteven S, et al. Cardiac septal and valvular dysmorphogenesis in mice heterozygous for mutations in the homeobox gene *Nkx2-5*. *Circ Res.* 2000;87:888-95.
21. Schott JJ, Benson DW, Basson CT, et al. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor *NKX2-5*. *Science.* 1998;281:108-11.
22. Clark KL, Yutzey KE, Benson DW. Transcription factors and congenital heart defects. *Annu Rev Physiol.* 2006;68:97-121.
23. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, et al. Mutations in human *TBX5* [corrected] cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet.* 1997;15:30-5.
24. Li QY, Newbury-Ecob RA, Terrett JA, et al. Holt-Oram syndrome is caused by mutations in *TBX5*, a member of the *Brachyury (T)* gene family. *Nat Genet.* 1997;15:21-9.
25. Bruneau BG, Nemer G, Schmitt JP, et al. A murine model of Holt-Oram syndrome defines roles of the *T-box* transcription factor *Tbx5* in cardiogenesis and disease. *Cell.* 2001;106:709-21.
26. Stennard FA, Harvey RP. *T-box* transcription factors and their roles in regulatory hierarchies in the developing heart. *Development.* 2005;132:4897-910.
27. Kirk EP, Sunde M, Costa MW, et al. Mutations in cardiac *T-box* factor gene *TBX20* are associated with diverse cardiac pathologies, including defects of septation and valvulogenesis and cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2007;81:280-91.
28. Liu C, Shen A, Li X, Jiao W, Zhang X, Li Z. *T-box* transcription factor *TBX20* mutations in Chinese patients with congenital heart disease. *Eur J Med Genet.* 2008;51:580-7.
29. Lindsay EA, Vitelli F, Su H, et al. *Tbx1* haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature.* 2001;410:97-101.
30. Merscher S, Funke B, Epstein JA, et al. *TBX1* is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell.* 2001;104:619-29.
31. Xu H, Morishima M, Wylie JN, et al. *Tbx1* has a dual role in the morphogenesis of the cardiac outflow tract. *Development.* 2004;131:3217-27.
32. Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, et al. *GATA6* mutations cause human cardiac outflow tract defects by disrupting semaphorin-plexin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:13933-8.
33. Maitra M, Koenig SN, Srivastava D, Garg V. Identification of *GATA6* sequence variants in patients with congenital heart defects. *Pediatr Res.* 2010;68:281-5.
34. Lin X, Huo Z, Liu X, et al. A novel *GATA6* mutation in patients with tetralogy of Fallot or atrial septal defect. *J Hum Genet.* 2010;55:662-7.
35. Kodo K, Yamagishi H. *GATA* transcription factors in congenital heart defects: a commentary on a novel *GATA6* mutation in patients with tetralogy of Fallot or atrial septal defect. *J Hum Genet.* 2010;55:637-8.
36. Satoda M, Zhao F, Diaz GA, et al. Mutations in *TFAP2B* cause Char syndrome, a familial form of patent ductus arteriosus. *Nat Genet.* 2000;25:42-6.
37. Kirby ML, Gale TF, Stewart DE. Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. *Science.* 1983;220:1059-61.
38. Khetyar M, Syrris P, Tinworth L, Abushaban L, Carter N. Novel *TFAP2B* mutation in nonsyndromic patent ductus arteriosus. *Genet Test.* 2008;12:457-9.
39. Sperling S, Grimm CH, Dunkel I, et al. Identification and functional analysis of *CITED2* mutations in patients with congenital heart defects. *Hum Mutat.* 2005;26:575-82.
40. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, et al. *PTPN11* mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2002;70:1555-63.
41. Li L, Krantz ID, Deng Y, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human *Jagged1*, which encodes a ligand for *Notch1*. *Nat Genet.* 1997;16:243-51.
42. Oda T, Elkahoul AG, Pike BL, et al. Mutations in the human *Jagged1* gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet.* 1997;16:235-42.
43. Bauer RC, Laney AO, Smith R, et al. *Jagged1 (JAG1)* mutations in patients with tetralogy of Fallot or pulmonary stenosis. *Hum Mutat.* 2010;31:594-601.
44. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in *NOTCH1* cause aortic valve disease. *Nature.* 2005;437:270-4.
45. McDaniel R, Warthen DM, Sánchez-Lara PA, et al. *NOTCH2* mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet.* 2006;79:169-73.
46. High FA, Jain R, Stoller JZ, et al. Murine *Jagged1/Notch* signaling in the second heart field orchestrates *Fgf8* expression and tissue-tissue interactions during outflow tract development. *J Clin Invest.* 2009;119:1986-96.
47. Jain R, Engleka KA, Rentschler SL, et al. Cardiac neural crest orchestrates remodeling and functional maturation of mouse semilunar valves. *J Clin Invest.* 2011;121:422-30.
48. Jain R, Rentschler S, Epstein JA. *Notch* and cardiac outflow tract development. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1188:184-90.
49. Rentschler S, Jain R, Epstein JA. Tissue-tissue interactions during morphogenesis of the outflow tract. *Pediatr Cardiol.* 2010;31:408-13.
50. Departamento de Cirugía Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (IN-CICH). [www.bdcccpc.net](http://www.bdcccpc.net). 1-5 2012. Ref type: online source.
51. Benson DW, Silberbach GM, Kavanaugh-McHugh A, et al. Mutations in the cardiac transcription factor *NKX2.5* affect diverse cardiac developmental pathways. *J Clin Invest.* 1999;104:1567-73.
52. Garg V, Kathiriyai IS, Barnes R, et al. *GATA4* mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with *TBX5*. *Nature.* 2003;424:443-7.
53. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of *TBX1* in human del22q11.2 syndrome. *Lancet.* 2003;362:1366-73.

# Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas

Julián Ramírez-Bello<sup>1</sup>, Gilberto Vargas-Alarcón<sup>2</sup>, Carlos Tovilla-Zárate<sup>3</sup> y José Manuel Fragoso<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas, Instituto Nacional de Medicina Genómica. México, D.F.; <sup>2</sup>Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México, D.F.; <sup>3</sup>División Académica Multidisciplinaria de Comacalco, Universidad Juárez Autónoma. Tabasco, Tab., México

## Resumen

Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) representan a las variantes genéticas más comúnmente encontradas en el genoma humano. Debido a su amplia distribución, estos polimorfismos se localizan en cualquier parte de la estructura de los genes y el genoma. Los SNP que tienen implicaciones funcionales sobre los niveles de expresión génica se denominan SNP reguladores (rSNP), mientras que los que alteran la traducción de los ARN mensajeros (ARNm), el corte y empalme, la eficiencia para potenciar o inhibir el corte y empalme, la estabilidad de los ARNm y la función de las proteínas (sin alterar su estructura) se denominan SNP ARN estructurales (srSNP). Diversos estudios han documentado la importancia funcional de los rSNP y srSNP en el desarrollo de enfermedades comunes como hipertensión arterial (HTA), obesidad, artritis reumatoide, enfermedad arterial coronaria, entre otras. El objetivo de este artículo es hacer una revisión bibliográfica actualizada de los SNP funcionales (rSNP y srSNP) que tiene efecto en la función del gen, ARNm, proteínas y que se asocian con diversas enfermedades complejas.

**PALABRAS CLAVE:** Polimorfismo. rSNP. srSNP. Susceptibilidad.

## Abstract

Single nucleotide polymorphisms (SNPs) represent to the genetics variant most common founded in the human genome. These polymorphisms have a wide distribution and can found in any region of gene or mRNA, the SNPs that have functional implications on the levels of gene expression are called regulatory SNPs (rSNPs), while those that affect translation, splicing, efficiency to enhance or inhibit the alternative, mRNA stability and protein function (without altering its structure), they are called structural RNA SNPs (srSNPs). Several studies have identified to these polymorphisms associated with different common diseases e.g. hypertension, obesity, rheumatoid arthritis and coronary artery disease. The aim of this review is to discuss the functional implication of rSNPs and srSNPs in the common diseases.

**KEY WORDS:** Polymorphism. rSNPs. srSNPs. Susceptibility.

## Correspondencia:

\*José Manuel Fragoso  
Departamento de Biología Molecular  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez  
Juan Badiano, 1  
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F.  
E-mail: mfragoso1275@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 03-12-2012

Fecha de aceptación: 12-12-2012

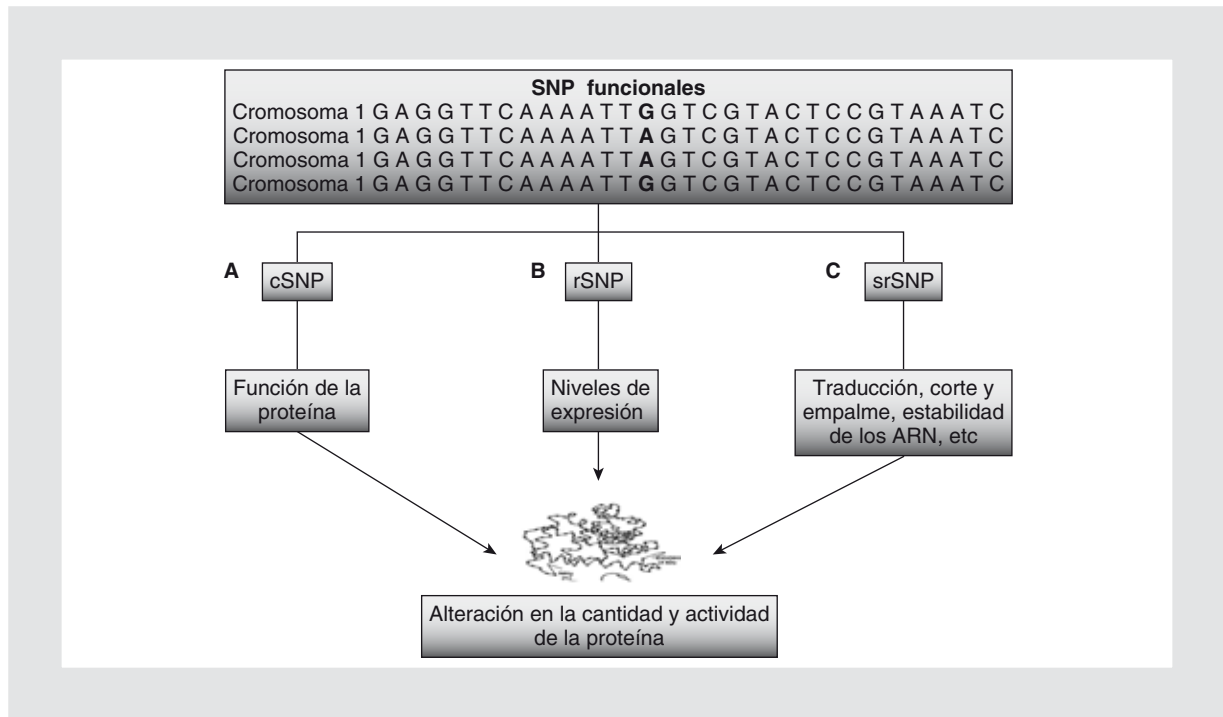
## Introducción

Las enfermedades comunes como la HTA, síndrome metabólico, obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), asma y las enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso generalizado (LEG), artritis reumatoide (AR), entre otras, tienen un origen multifactorial, es decir, que para que se desarrollen se requiere de la participación e interacción de múltiples genes de baja penetrancia y factores ambientales encontrados en cada población<sup>1-5</sup>. Estas patologías complejas no tienen un patrón de herencia definido como sí lo tienen las enfermedades mendelianas<sup>6</sup>. A pesar de esto, se sabe que el componente genético y variantes comunes tipo SNP desempeñan un papel determinante en el desarrollo de estas patologías multifactoriales<sup>1-5</sup>. El primer borrador de la secuencia del genoma humano publicado por dos grupos independientes en 2001, no solo puso de manifiesto la secuencia de pares de bases que componen al ADN, la cartografía y un número reducido de genes, sino que también reportó una gran cantidad de variantes genéticas comunes. Por un lado, el consorcio público reportó 1.4 millones, mientras que el privado un poco más de 2 millones de variantes tipo SNP<sup>7-9</sup>. Un hallazgo sorprendente fue encontrar una gran similitud entre dos genomas humanos; cualquiera de estos comparten un 99.9% de identidad en su secuencia, mientras que el resto constituye la variabilidad genética y fenotípica entre individuos. La variabilidad genética se ha relacionado principalmente con los SNP, y estos con la susceptibilidad a padecer diversas enfermedades comunes<sup>10-14</sup>. Así, estos polimorfismos representan a los marcadores genéticos más ampliamente distribuidos en el genoma humano. Actualmente se han descrito más de 10 millones de SNP, aunque se ha estimado que existen aproximadamente 20 millones de ellos, alcanzando una distribución de aproximadamente un SNP por cada 100-300 nucleótidos<sup>14-16</sup>. La base de datos de SNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>) constantemente se actualiza con nuevos genomas secuenciados, como los de J. Watson y C. Venter, entre otros. Dicha base de datos muestra el número de SNP ubicados en el genoma humano, el cambio de alelo de cada polimorfismo, su distribución alélica y genotípica en las diferentes poblaciones (caucásica, africana, asiática, mexicana residente de Los Ángeles, CA, entre otras), así como también la ubicación de estos SNP dentro y fuera de la estructura de los genes<sup>16</sup>. Algunos SNP desempeñan un papel biológico

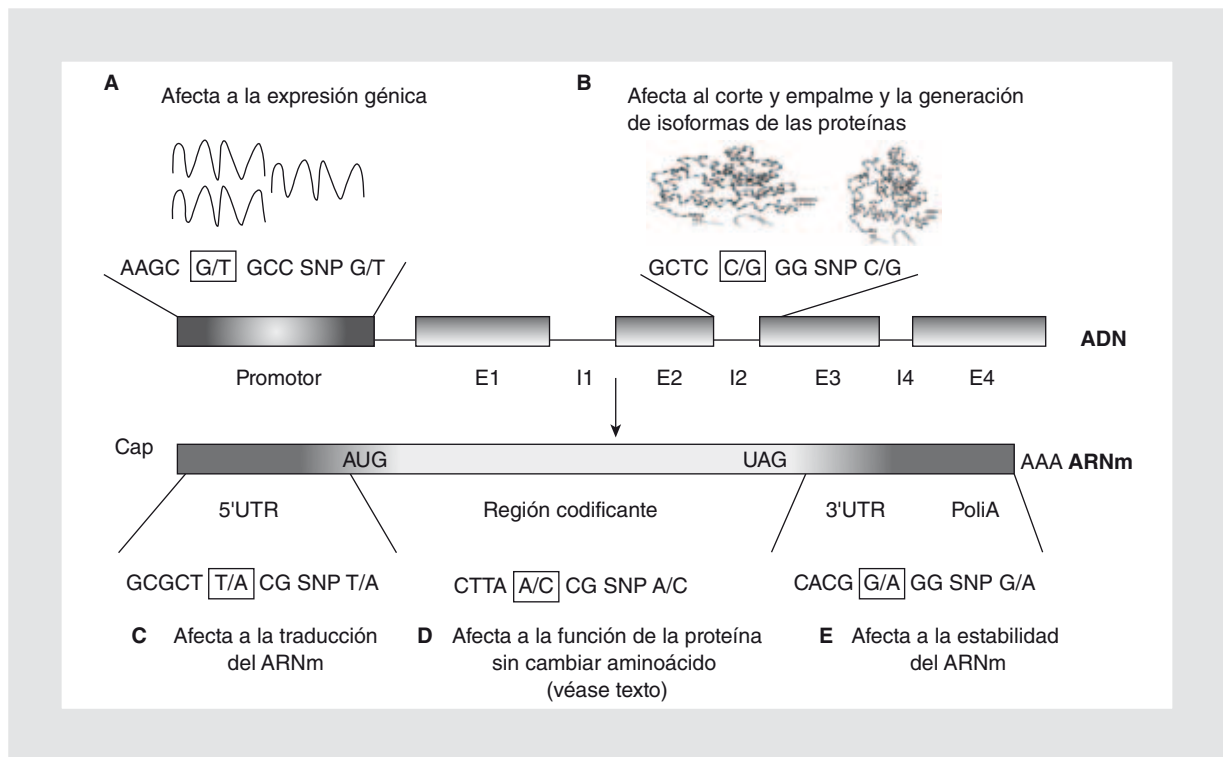
importante en el desarrollo de enfermedades comunes debido a que constituyen SNP funcionales, los cuales pueden afectar al gen, al ARNm de genes que sintetizan proteínas y a las mismas proteínas. El objetivo del artículo es revisar el efecto de los SNP funcionales encontrados en el promotor de los genes y en la estructura de los ARNm de genes que sintetizan proteínas y como estos se asocian con patologías complejas.

### Clasificación de los polimorfismos de un solo nucleótido funcionales, localización genética y su asociación con enfermedades complejas

De acuerdo con su importancia funcional y su amplia localización, ya sea en la estructura del gen o del ARNm de los genes que sintetizan proteínas, los SNP funcionales se han dividido en rSNP, srSNP y SNP codificantes (cSNP). Cada uno de ellos puede afectar, en último término, a la cantidad y actividad de las proteínas codificadas en los respectivos genes (Fig. 1)<sup>17,18</sup>. Los rSNP se encuentran en los promotores de los genes que sintetizan proteínas y afectan a los niveles de expresión génica (Fig. 2)<sup>4,17-20</sup>, mientras que los srSNP se encuentran tanto en los ARNm primarios (transcritos que contienen intrones) como en los secundarios (transcritos que ya no contienen intrones), esto incluye a las regiones no traducidas (5'UTR y 3'UTR), regiones intrónicas y codificantes (sin que ocurra un cambio de aminoácido), llegando a afectar a la estructura y función de los ARN, incluyendo el corte y empalme, la regulación de la traducción de los ARNm a proteínas, la funcionalidad de las proteínas y la estabilidad de los ARNm, la poliadenilación de los ARNm (Fig. 2), entre otros procesos biológicos normales de las células-tejidos<sup>4,17,18</sup>. Finalmente, los cSNP se encuentran en los exones y se subdividen en sinónimos (si el cambio de nucleótido no cambia aminoácido)<sup>21</sup> y no sinónimos (si el cambio de nucleótido cambia un aminoácido). De estos últimos no se hablará en esta revisión, aunque existen varios ejemplos del impacto que representa cambiar un aminoácido a otro y como estos participan en el desarrollo de patologías multifactoriales<sup>22,23</sup>. De esta manera, los polimorfismos funcionalmente importantes se han empleado como marcadores genéticos para evaluar su papel biológico en el desarrollo de diversas enfermedades complejas u otros rasgos complejos que incluyen al asma, DMT2, HTA, AR, LEG, dislipemias y respuesta a tratamiento<sup>1-5,17-24</sup>.



**Figura 1.** Clasificación de los SNP funcionales. Los SNP funcionales se dividen en tres grupos: a) los cSNP sinónimos (el nucleótido no cambia aminoácido) y no sinónimos (el nucleótido cambia aminoácido) que se encuentran en los exones (véase texto); b) en rSNP si afectan a la expresión génica, y c) los srSNP si afectan a la estructura y función de los ARNm de genes que sintetizan proteínas.



**Figura 2.** Efecto funcional de los rSNP. Los rSNP ubicados en el ADN pueden afectar a los niveles de expresión si están en el promotor (A). Si los SNP funcionales se encuentran en la estructura de los ARNm pueden afectar al corte y empalme si se encuentran en los intrones-exones (B), la traducción del ARNm a proteínas (C) si se encuentran en la región 5'UTR, y aunque existen pocos reportes se ha observado que SNP funcionales ubicados en regiones codificantes y que no cambian aminoácidos tienen un papel importante en la función de la proteína (D); finalmente, SNP ubicados en la región 3'UTR pueden afectar a la estructura y estabilidad del ARNm (E). UTR: región no traducida; E: exón; I: intrón; AUG: sitio de inicio de la traducción; UAG: codón de paro.

## Implicaciones de los reguladores de polimorfismos de un solo nucleótido que afectan a los niveles de expresión génica y su asociación con enfermedades complejas

La expresión génica es un fenómeno biológico de vital importancia para el crecimiento, diferenciación, apoptosis y desarrollo de cada una de las células y de los organismos en un determinado espacio y tiempo. Dicho proceso depende de elementos *cis* reguladores encontrados en las regiones promotoras de los genes, específicamente en el núcleo y en los elementos próximos del promotor<sup>25</sup>. Además de las diversas secuencias consenso *cis* ubicadas en el promotor, existen también diversas proteínas que actúan en *trans* tales como factores de transcripción, proteínas reguladoras de la transcripción que no se unen al ADN, ARN polimerasa II, y otros elementos que modulan la expresión génica de manera tejida específica<sup>26,27</sup>. Diversos reportes han documentado que las diferencias en la expresión génica entre un sujeto y otro pueden modificar el fenotipo en enfermedades complejas<sup>20</sup>. Así, los rSNP encontrados en estas regiones pueden modificar, destruir o crear sitios de unión y reconocimiento para factores de transcripción, alterando de esta manera los niveles de expresión génica y llevando a una sobre o subexpresión de los mismos (Tabla 1). Un ejemplo de esto lo representa el rSNP-169T/C ubicado en el promotor del gen que codifica para la proteína 3, parecida a la fracción cristalizable  $\gamma$  (*FC $\gamma$ RL3*); esta variante fue identificada a través de microarreglos de diseño de Illumina, Inc, y fue asociada a AR, LEG y tiroiditis autoinmune (TA)<sup>28</sup>. Estudios *in silico* y funcionales evidenciaron que el alelo C de este rSNP modifica la afinidad de unión al factor de transcripción NF- $\kappa$ B, llevando a una mayor expresión de este gen que regula la inmunidad innata y adaptativa; de esta manera, una mayor expresión de este gen relacionado con el sistema inmune puede contribuir a la génesis de estas tres patologías autoinmunes<sup>28</sup>. Esta variante también está asociada a artritis reumatoide juvenil (ARJ) en la población mexicana (datos no publicados). Por otro lado, el rSNP-376G/A del gen que codifica al factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) crea un sitio de unión al factor de transcripción Oct1 que afecta a los niveles de expresión en monocitos e incrementa el riesgo a padecer malaria cerebral en africanos<sup>29</sup>. Otro SNP ubicado en la posición -63T/A del inhibidor del factor de transcripción  $\kappa$ B (*NFKBIL1*) que afecta a la expresión génica ha sido asociado con

infarto agudo al miocardio<sup>30</sup>. Otro rSNP de TNF- $\alpha$  (-308 G/A) ha sido asociado no solo con susceptibilidad, sino también con gravedad y respuesta al tratamiento en varias enfermedades autoinmunes, inflamatorias, tumorales e infecciosas<sup>31-34</sup>. Aunque no se ha documentado qué factor de transcripción se une a alguno de estos alelos (G/A) de este rSNP *in vitro*, sí se ha documentado que la actividad transcripcional aumenta varias veces e incrementa la secreción de esta citocina cuando está presente el alelo A<sup>35,36</sup>. De hecho, en humanos, el genotipo G/A se ha asociado con mayores niveles de ARNm y concentraciones altas de TNF- $\alpha$  en suero en comparación con los individuos que presentan el genotipo G/G<sup>37,38</sup>. Por otro lado, en artritis idiopática juvenil (AIJ) y AR se ha evaluado el impacto de los genotipos de este rSNP -308G/A en respuesta al tratamiento con anticuerpos dirigidos contra esta citocina, encontrándose que los individuos que presentan el genotipo G/G responden mejor a esta terapia en comparación con los individuos que presentan los genotipos G/A y A/A<sup>39,40</sup>. Además, datos en la población mexicana han demostrado una asociación del alelo -308A de TNF- $\alpha$  con la gravedad de AR, y con susceptibilidad a ARJ, asma y lupus pediátrico<sup>31,41</sup>. Otro rSNP con implicaciones funcionales sobre los niveles de expresión es el -173G/C del gen que codifica al factor inhibidor de migración de macrófagos (MIF), una proteína involucrada con inflamación que ha sido asociada con enfermedades como AR y cáncer de próstata. El alelo C de este rSNP se ha involucrado con mayores niveles de ARNm de MIF y de proteína en suero, y con susceptibilidad y gravedad a ambas patologías<sup>42</sup>. Otros rSNP ubicados en regiones promotoras de genes que codifican citocinas inflamatorias de forma individual o en forma de haplotipos han sido asociados con un aumento en los niveles de expresión génica, que en última instancia conllevan una susceptibilidad y/o gravedad de diversas patologías inflamatorias, tumorales, infecciosas y obesidad<sup>43-45</sup>.

## Implicaciones de los polimorfismos de un solo nucleótido ARN estructurales encontrados en las regiones 5' y 3'UTR que afectan a la traducción y estabilidad de los ARNm y su asociación con enfermedades complejas

Los transcritos primarios de los ARNm que contienen varios exones generalmente están constituidos por una estructura Cap ubicada en el extremo 5', una región 5'UTR, la región codificante; intrones y exones, la



Tabla 1. Ejemplo de algunos rSNP, haplotipos y srSNP con efecto funcional asociados a diversas enfermedades complejas

Gen	Localización	Sitio polimórfico	Alelo o haplotipo	Efecto funcional del rSNP o srSNP	Patología asociada
<i>FCRL3</i>	Promotor	-169T/C	C	Crea una mayor afinidad de unión al factor de transcripción NF- $\kappa$ B, conlleva una sobreexpresión del gen	AR, LEG, AITD <sup>28</sup>
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	Promotor	-376G/A	A	Crea un sitio de unión para el factor de transcripción Oct1, conlleva una sobreexpresión del gen	MC <sup>29</sup>
		-308G/A	A	Sin función conocida, pero está relacionado con mayores niveles de expresión génica y de proteína en suero y respuesta a tratamiento	AR, ARJ, LEG, asma, enfermedades infecciosas, etc. <sup>31-41</sup>
<i>MIF</i>	Promotor	-173G/C	C	Sin función conocida, pero está relacionado con mayores niveles de expresión génica y de proteína en suero	ARJ, cáncer <sup>42</sup>
<i>CRTH2</i>	3'UTR	1544G/C 1651G/A	GG	Aumenta la vida media del ARNm del gen <i>CRTH2</i>	Asma <sup>51</sup>
<i>TNFR2</i>	3'UTR	593A/G 598T/G 620 T/C	ATC	Aumenta la degradación del ARNm de <i>TNFR2</i>	Obesidad <sup>52-53</sup>
<i>HMGCR</i>	Intrón 13	*rs3846662A/G	G	Afecta a la eficiencia del corte y empalme y genera un transcrito que carece del exón 13	Dislipemia <sup>61</sup>
<i>CR2</i>	5'UTR	+21A/G	A	Aumenta la actividad transcripcional de <i>CR2</i>	LEG <sup>62</sup>
	Exón10	L592L G/A	GGA	Disminuye la eficiencia del corte y empalme y genera un transcrito que incluye al exón 11 de <i>CR2</i>	
	Exón11	S639N G/A S663P A/G			

\*rs = referencia del SNP.

AITD: enfermedad tiroidea autoinmune; MC: malaria cerebral.

región 3'UTR y la cola de poliA. Después del corte y empalme que sufren los transcritos primarios, los ARNm que resultan son ARNm secundarios; estas moléculas ya no llevan intrones, pero siguen formadas por la estructura Cap ubicada en el extremo 5', el 5'UTR, exones, 3'UTR y la cola de poliA. La función de los 5'UTR es regular el proceso de la traducción a través de varias estructuras secundarias que se encuentran en los ARNm; estas incluyen a los sitios de entrada a los ribosomas (IRES) y el único o los múltiples codones de inicio de la traducción AUG que contienen algunos genes, y que también regulan el inicio de la traducción. El ARNm, una vez unido a la subunidad 40S del ribosoma y a proteínas de inicio de la traducción, comienza a recorrer el ribosoma; cuando el ribosoma tiene contacto con el codón de inicio de la traducción, la subunidad ribosomal 60S se ensambla y la traducción de la proteína comienza<sup>46,47</sup>. Por otro lado, después de terminar la síntesis de diversos ARNm, un fragmento de aproximadamente 100-250 nucleótidos

de adeninas (cola de poliA) se agregan al extremo 3'UTR; esta poliadenilación está mediada por una señal de poliadenilación y es importante para proporcionarle estabilidad a los ARNm, evitando, así, que el ARNm sea degradado por ARNasas<sup>46,48</sup>. Algunos elementos ricos en uridilato y adenilato (ARE) encontrados en las regiones 3'UTR se han asociado con inestabilidad de los mensajeros, decaimiento de la vida media y procesos de deadenilación<sup>46,48</sup>. Así, la presencia de srSNP ubicados en estas regiones puede afectar a la traducción y estabilidad de los ARNm, causando susceptibilidad a desarrollar enfermedades complejas (Tabla 1)<sup>49-53</sup>. Dos srSNP (1544G/C y 1651G/A) ubicados en la región 3'UTR del gen que codifica para el receptor de prostaglandina 2 (*CRTH2*) han sido asociados con susceptibilidad a asma. De hecho, el haplotipo GG formado por la combinación de estos dos srSNP se asocia con mayores niveles de expresión génica, debido a un incremento en la vida media del mensajero de *CRTH2* que regula la inflamación, rasgo característico

de esta patología multifactorial<sup>51</sup>. Por otra parte, se ha documentado que el haplotipo A2, que contiene los alelos ATC de los srSNP (593A/G, 598T/G, 620T/C) encontrados en la región 3'UTR del gen que codifica al receptor 2 del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (*TNFR2*) está implicado con la degradación del ARNm de este gen; este mismo haplotipo funcional ha sido asociado con un aumento del índice de masa corporal (IMC), obesidad y niveles altos de leptina<sup>52,53</sup>.

### Implicaciones de los polimorfismos de un solo nucleótido ARN estructurales intrónicos y exónicos que afectan al corte y empalme y su asociación con enfermedades complejas

Las proteínas son codificadas por los exones encontrados en los transcritos de los ARNm maduros. Sin embargo, antes de esto se lleva a cabo la eliminación de los intrones de los ARNm primarios mediante corte y empalme; este proceso está mediado por diversas ribonucleoproteínas ricas en uridina que se encuentran en el spliceosoma<sup>54</sup>. El objetivo es eliminar intrones y unir exones para generar diversos transcritos maduros a partir de un solo gen<sup>54,55</sup>. El corte y empalme ha emergido recientemente como un mecanismo principal responsable del aumento de la complejidad del transcrito en humanos<sup>54</sup>. De hecho, datos recientes indican que entre el 70-98% de los genes que contienen múltiples exones encontrados en los humanos sufren corte y empalme<sup>55-57</sup>, por lo que la regulación del corte y empalme y la generación de diversos transcritos resultan de una combinación de secuencias consenso que actúan en *cis* y diversas proteínas que actúan en *trans*. Por ejemplo, algunos elementos *cis* que se encuentran en los sitios de corte y empalme 5' y 3' de los intrones son el dinucleótido GU ubicado en el sitio 5' de corte y empalme y tres elementos separados (el sitio de ramificación, un tracto de polipirimidinas y el dinucleótido AG) ubicados en el sitio de corte y empalme 3'<sup>54-58</sup>. Por otro lado, existen secuencias consenso adicionales, que se ubican tanto en los intrones como en los exones, denominadas *enhancer* o inhibidores de corte y empalme intrónicos y exónicos, cuya función es necesaria para incrementar o disminuir la fidelidad en las reacciones de corte y empalme<sup>54,55</sup>. Varias evidencias han mostrado el papel que tienen los srSNP en la modificación, creación o destrucción de estas secuencias consensos y cómo estos se asocian con enfermedades complejas (Tabla 1)<sup>55,59,60</sup>. De hecho, varios srSNP ubicados en

estas regiones han sido implicados con proteínas no funcionales por inclusión o exclusión de exones, retención de intrones, o por la introducción de nuevos sitios de corte y empalme dentro de exones o intrones (Fig. 2)<sup>57</sup>. Diversas mutaciones y polimorfismos en sitios de corte y empalme, *enhancer* o inhibidores de corte y empalme exónicos e intrónicos han sido asociados con enfermedades mendelianas y complejas<sup>55,59-66</sup>. Por ejemplo, recientemente se ha reportado el efecto del srSNP rs3846662A/G ubicado en el intrón 13 del gen que codifica a la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (*HMGCR*), con una forma alternativa del gen que involucra la delección del exón 13 y se ha asociado con niveles altos de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). Así, el srSNP y el transcrito generado del corte y empalme alternativo del gen *HMGCR* se asocian con niveles elevados de este lípido, el cual es un factor de riesgo para diversas enfermedades cardiovasculares complejas<sup>61</sup>. Otro ejemplo lo representan 4 SNP (rs1048971; exón 10G/A, rs17615; exón 10 G/A, rs4308977; exón 11 A/G y rs3813946; 5'UTR A/G) ubicados en el gen que codifica al receptor 2 del complemento (*CR2*), los cuales se han asociado a LEG; las *minor allele frequency* (MAF) (frecuencia del alelo raro o menos común) de los srSNP ubicados en el exón 10; G/A, G/A, y en exón 11 A/G se ha demostrado mediante estudios funcionales que tiene un efecto en la disminución de corte y empalme del exón 11 del gen *CR2*, mientras que el cuarto SNP (rs3813946A/G) altera la transcripción del gen<sup>62</sup>. Este hallazgo sugiere que las variantes tipo srSNP ubicadas en este gen contribuyen a la patogénesis del LEG y a la pérdida de la tolerancia inmunológica, rasgo común de las enfermedades autoinmunes complejas. Por otro lado, en el gen *TCF7L2*, el cual codifica para un factor de transcripción que lleva el mismo nombre, se ha observado que el srSNP funcional rs7903146 C/T (ubicado en el intrón 4) está asociado con regiones de corte y empalme alternativo para dicho gen. La proteína producida por el gen *TCF7L2* desempeña un papel de vital importancia en varias funciones de los islotes pancreáticos: alteraciones de corte y empalme alternativo ocasionadas por srSNP en dicho gen se han asociado con DMT2. Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar este hallazgo<sup>63</sup>. Otro gen que contiene varios srSNP relacionados con la regulación del corte y empalme alternativo es el que codifica a la proteína 1 relacionada con esquizofrenia (DISC1); varios srSNP encontrados en este gen se relacionan con la ausencia de varios exones como el 3, 7 y 8. Estos

srSNP y los transcritos generados de varios sitios de corte y empalme de este gen se han asociado con riesgo a desarrollar esta patología multifactorial<sup>64</sup>. Otros reportes indican que estos mecanismos de inclusión-exclusión de exones son regulados comúnmente por srSNP que afectan o incrementan el riesgo a desarrollar diversas enfermedades o rasgos comunes<sup>65,66</sup>.

### **Implicaciones de los polimorfismos de un solo nucleótido ARN estructurales exónicos que afectan a la funcionalidad de la proteína y su asociación con rasgos complejos**

Los srSNP sinónimos encontrados en los exones se denominan también silenciosos, debido a que no generan un cambio de aminoácido en la proteína; así, estos polimorfismos no deberían conferir susceptibilidad a padecer enfermedades complejas u otros fenotipos. Recientemente, este concepto ha cambiado; por ejemplo, está bien documentado que srSNP silenciosos encontrados en los exones tienen un papel regulador y pueden afectar al corte y empalme, aumentar o disminuir la eficiencia de corte y empalme, la estabilidad y estructura de los ARNm, y a nivel de proteínas estos srSNP pueden afectar al plegamiento y la estructura de la proteína, la respuesta a tratamiento, así como su función biológica normal<sup>67</sup> (Tabla 1). Un srSNP sinónimo (1446C/T; Thr482Thr) ubicado en la región codificante del gen que sintetiza a la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (*ABCC2*) ha sido asociado con altos niveles de expresión génica y con una mayor estabilidad del ARNm; de acuerdo con esto, individuos heterocigotos para este SNP funcional muestran diferente farmacocinética cuando se les administra pravastatina, fármaco que reduce el colesterol y que es sustrato de *ABCC2*<sup>68</sup>. Un artículo publicado en 1999 mostró que los srSNP sinónimos ubicados en la enzima alanina-tARN sintetasa y en la proteína A de replicación tienen un fuerte efecto en la estructura y en la función de los ARNm de ambos genes<sup>69</sup>. Recientemente, fue publicada la influencia de un srSNP sinónimo ubicado en el exón 26 (C3435T: Ile1145Ile) del gen que codifica a la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos (*MDR1*) y que es parte de un haplotipo ligado a una función alterada de la glucoproteína P, producto del gen *MDR1*. Este estudio reportó que este srSNP altera la especificidad por el sustrato, reduciendo su actividad y funcionalidad, y por tanto la eficiencia de la quimioterapia<sup>70</sup>. Estudios funcionales donde se compara el efecto de ambos

alelos de este srSNP C3435T (el alelo C común está contenido en el codón frecuente [ATC], mientras que el alelo T menos frecuente se encuentra en el codón poco frecuente [ATT]) indicaron niveles similares de ARNm y proteína; sin embargo, el codón poco frecuente que contiene al alelo raro ha sido asociado con errores de conformación de la proteína, y se ha propuesto que afecta a la velocidad de plegamiento y de inserción a la membrana celular, lugar donde lleva a cabo su función biológica normal<sup>67,70,71</sup>.

### **Conclusiones**

Los recientes avances en la identificación de genes involucrados en la susceptibilidad a enfermedades complejas y de la caracterización funcional de los rSNP y srSNP *in vivo* o *in vitro* han ayudado a comprender mejor, a nivel molecular, genético y fisiológico, los fenómenos implicados en su desarrollo. Los análisis genéticos/genómicos no solo deben identificar a marcadores genéticos asociados con diversas enfermedades complejas, sino que deben incluir la evaluación funcional del polimorfismo asociado con la enfermedad; de esta manera, se podrá identificar si estos rSNP o srSNP pueden alterar los niveles de expresión génica, el proceso de corte y empalme, estabilidad y estructura del ARNm, así como también la función de las proteínas, o solo son marcadores de susceptibilidad sin efecto funcional, o están en desequilibrio de ligamiento con otros polimorfismos que confieren susceptibilidad. Un ejemplo claro de esto lo representa el rSNP -308G/A de TNF- $\alpha$ , en el cual el alelo de riesgo A se ha asociado con susceptibilidad y gravedad en diversas patologías inflamatorias, autoinmunes, tumorales e infecciosas<sup>31-34,41</sup>. Se sabe que la presencia de este alelo conlleva una mayor cantidad de transcrito y de proteína en plasma<sup>35-38</sup>. Por otro lado, una terapia con anticuerpos monoclonales ha sido evaluada en AIJ y AR tomando en cuenta los tres genotipos de este srSNP (G/G, G/A y A/A); los individuos que tienen el genotipo normal (G/G) responden mejor que los individuos que tienen los genotipos G/A y A/A, que llevan el alelo de riesgo<sup>39,40</sup>. Así, el describir la función *in vitro*, *in vivo* o *in situ* de los rSNP y/o srSNP asociados a enfermedades comunes nos permitirá conocer el efecto de cada polimorfismo y cómo estos participan en la fisiopatología de enfermedades complejas, más aun nos ayudará a dar un mejor diagnóstico, pronóstico y tratamiento a pacientes que presenten estas patologías comunes, llegando así en un futuro no lejano a una medicina genómica personalizada.

## Agradecimientos

Se agradece al Instituto Nacional de Medicina Genómica y al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez por las facilidades proporcionadas para realizar este trabajo.

## Bibliografía

- Dooley MA, Hogan SL. Environmental epidemiology and risk factors for autoimmune disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:99-103.
- Kunes J, Zicha J. The interaction of genetic and environmental factors in the etiology of hypertension. *Physiol Res*. 2009;58 Suppl 2:33-41.
- Andrassi MG. Metabolic syndrome, diabetes and atherosclerosis: influence of gene-environment interaction. *Mutat Res*. 2009;667:35-43.
- Ramírez-Bello J, Pérez-Méndez O, Ramírez-Fuentes S, Carrillo-Sánchez S, Vargas-Alarcón G, Fragoso JM. Genetic and genomic studies in hypertension: an actualization of the genomic studies. *Arch Cardiol Mex*. 2011;81:240-50.
- Su MW, Tung KY, Liang PH, Tsai CH, Kuo NW, Lee YL. Gene-gene and gene-environmental interaction of childhood asthma: a multifactor dimension reduction approach. *PLoS One*. 2012;7:e30694.
- Botstein D, Risch N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet*. 2003;33(Suppl):228-37.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nat*. 2001;409:860-921.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291:1304-51.
- Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nat*. 2001;409:928-33.
- Feuk L, Marshall CR, Wintle RF, Scherer SW. Structural variants: changing the landscape of chromosomes and design of disease studies. *Hum Mol Genet*. 2006;15(Spec):R57-66.
- Beckmann JS, Estivill X, Antonarakis SE. Copy number variants and genetic traits: closer to the resolution of phenotypic to genotyping variability. *Nat Rev Genet*. 2007;8:639-46.
- Altshuler D, Caly MJ, Lander ES. Genetic mapping in human disease. *Science*. 2008;322:881-8.
- Ronaghi M, Langae T. Single nucleotide polymorphism: discovery, detection and analysis. *Personalized Medicine*. 2005;2:111-25.
- Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine – An updated primer. *N Engl J Med*. 2010;362:2001-11.
- 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2010;467:1061-73.
- Entrez SNP ([www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=snp](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=snp)).
- Sadee W. Measuring cis-acting regulatory variants genome-wide: new insights into expression genetics and disease susceptibility. *Genome Med*. 2009;1:116.
- Sadee W, Wang D, Papp AC, et al. Pharmacogenomics of the RNA world: structural RNA polymorphisms in drug therapy. 2011;89:355-65.
- Prokunina L, Alarcón-Riquelme ME. Regulatory SNPs in complex diseases: their identification and functional validation. *Expert Rev Mol Med*. 2004;6:1-15.
- Hernández-Romano J, Martínez-Barnetche J, Valverde-Garduño V. Polymorphisms in gene regulatory regions and their role in the pathophysiology of complex disease in the post-genomic era. *Salud Pública Mex*. 2009;51 Suppl 3:455-62.
- Hunt R, Sauna ZE, Ambudkar SV, Gottesman MM, Kimchi-Sarfaty C. Silent (synonymous) SNPs: should we care about them? *Methods Mol Biol*. 2009;578:23-39.
- Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. The association between the PTPN22 C1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis update. *Mol Biol Rep*. 2012;39:3453-60.
- Yu H, Liu H, Wang LE, Wei Q. A functional NQO1 609C > T polymorphism and risk of gastrointestinal cancers: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e30566.
- Merino DM, Ma DW, Mutch DM. Genetic variation in lipid desaturases and its impact on the development of human disease. *Lipids Health Dis*. 2010;18:63.
- Ogbourne S, Antalis TM. Transcriptional control and the role of silencers in transcriptional regulation in eukaryotes. *Biochem J*. 1998;331:1-14.
- Kininis M, Kraus WL. A global view of transcriptional regulatory by nuclear receptors: gene expression, factor localization, and DNA sequence analysis. *Nucl Recept Signal*. 2008;6:e005.
- Näär AM, Lemon BD, Tjian R. Transcriptional coactivator complexes. *Ann Rev Biochem*. 2001;70:475-501.
- Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, et al. A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nat Genet*. 2005;37:478-85.
- Knight JC, Udalova I, Hill AV, et al. A polymorphism that affects OCT-1 binding to the TNF promoter region is associated with severe malaria. *Nat Genet*. 1999;22:145-50.
- Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, et al. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet*. 2002;32:650-4.
- Rodríguez-Carreón AA, Zúñiga J, Hernández Pacheco G, et al. Tumor necrosis factor-alpha -308 promoter polymorphism contributes independently to HLA alleles in the severity of rheumatoid arthritis in Mexicans. *J Autoimmun*. 2005;24:63-8.
- Witte JS, Palmer LJ, O'Connor RD, Hopkins PJ, Hall JM. Relation between tumour necrosis factor polymorphism TNF-alpha -308 and risk of asthma. *Eur J Hum Genet*. 2002;10:82-5.
- Ding B, Fu S, Wang M, et al. Tumor necrosis factor -308G > A polymorphisms and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22:213-9.
- Pujhari SK, Ratho RK, Prabhakar S, Mishra B, Modi M. TNF-alpha promoter polymorphism: a factor contributing to the different immunological and clinical phenotypes in Japanese encephalitis. *BMC Infect Dis*. 2012;12:23.
- Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:3195-9.
- Glossop JR, Dawes PT, Nixon NB, Matthey DL. Polymorphism in the tumor necrosis factor receptor II gene is associated with circulating levels of soluble tumour necrosis factor receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R1227-34.
- Jeong P, Kim EJ, Kim EG, Byun SS, Kim CS, Kim WJ. Association of bladder tumors and GA genotype of -308 nucleotide in tumor necrosis factor-alpha promoter with greater tumor necrosis factor-alpha expression. *Urology*. 2004;64:1052-6.
- Sharma S, Sharma A, Kumar S, Sharma SK, Ghosh B. Association of TNF haplotypes with asthma, serum IgE levels, and correlation with serum TNF-alpha levels. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35:488-95.
- Stojanovic S, Jevtovic-Stoimenov T, Stankovic A, et al. Association of TNF-alpha polymorphism (-308A/G) with high activity of rheumatoid arthritis and therapy response to etanercept. *Srp Arh Celok Lek*. 2011;139:784-9.
- Schmeling H, Horneff G. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2007;27:383-6.
- Jiménez-Morales S, Velázquez-Cruz R, Ramírez-Bello J, et al. Tumor necrosis factor-alpha 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.
- Vera PL, Meyer-Siegler KL. Association between macrophage migration inhibitory factor promoter region polymorphism (-173G/C) and cancer: a meta-analysis. *BMC Res Notes*. 2011;4:395.
- Sugiyama M, Tanaka Y, Wakita T, Nakanishi M, Mizokami M. Genetic variation of the IL-28B promoter affecting gene expression. *PLoS One*. 2011;6:e26620.
- Um JY, Rim HK, Kim SJ, Kim HL, Hong SH. Functional polymorphism of IL-1 alpha and its potential role in obesity in humans and mice. *PLoS One*. 2011;6:e29524.
- Qin C, Cao Q, Li P, et al. Functional promoter -31G > C variant in survivin gene is associated with risk and progression of renal cell cancer in a Chinese population. *PLoS One*. 2012;7:e28829.
- Mignone F, Gissi C, Liuni S, Pesole G. Untranslated regions of mRNAs. *Genome Biol*. 2002;3:3.
- Cazzola M, Skoda RC. Translational pathophysiology: a novel molecular mechanism of human disease. *Blood*. 2000;95:3280-8.
- Bevilacqua A, Ceriani MC, Capaccioli S, Nocolin A. Post-transcriptional regulation of gene expression by degradation of messenger RNAs. *J Cell Physiol*. 2003;195:356-72.
- Miller GM, Madras BK. Polymorphisms in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression. *Mol Psychiatry*. 2002;7:44-55.
- Di Paola R, Frittitta L, Miscion G, et al. A variation in 3'UTR of hPTP1B increases specific gene expression and associates with insulin resistance. *Am J Hum Genet*. 2002;70:806-12.
- Huang JL, Gao PS, Mathias RA, et al. Sequence variants of the gene encoding chemoattractant receptor expressed on Th2 cells (CRTH2) are associated with asthma and differentially influence mRNA stability. *Hum Mol Genet*. 2004;13:2691-7.
- Fernández-Real JM, Vendrell J, Ricart W, et al. Polymorphism of the tumor necrosis factor alpha receptor 2 gene in associated with obesity, leptin levels, and insulin resistance in young subjects and diet-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000;23:831-7.
- Puga I, Lainez B, Fernández-Real JM, et al. A polymorphism in the 3' untranslated region of the gene for tumor necrosis factor receptor

- 2 modulates reporter gene expression. *Endocrinology*. 2005;146:2210-20.
54. Chen M, Manley JL. Mechanisms of alternative splicing regulation: insights from molecular and genomics approaches. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10:741-54.
  55. Hui J. Regulation of mammalian pre-mRNA splicing. *Sci China Ser C Life Sci*. 2009;52:253-60.
  56. Hsu SN, Hertel KJ. Spliceosoma walk the line: splicing errors and their impact on cellular function. *RNA Biology*. 2009;6:526-30.
  57. Pan Q, Shai O, Lee LJ, Frey BJ, Blencowe BJ. Deep surveying of alternative splicing complexity in the human transcriptome by high-throughput sequencing. *Nat Genet*. 2008;40:1413-5.
  58. Warf MB, Berglund JA. The role of RNA structure in regulating pre-mRNA splicing. *Trends Biochem Sci*. 2010;35:169-78.
  59. Tress ML, Martelli PL, Frankish A, et al. The implications of alternative splicing in the encode protein complement. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2007;104:5495-500.
  60. Baralle D, Baralle M. Splicing in action: assessing disease causing sequence changes. *J Med Genet*. 2005;42:737-48.
  61. Burkhardt R, Kenny EE, Lowe JK, et al. Common SNPs in HMGCR in micronesians and whites associated with LDL-cholesterol levels affect alternative splicing of exon 13. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:2078-84.
  62. Douglas KB, Windels DC, Zhao J, et al. Complement receptor 2 polymorphisms associated with systemic lupus erythematosus modulate alternative splicing. *Genes Immun*. 2009;10:457-69.
  63. Hansson O, Zhou Y, Renstrom E, Osmark P. Molecular function of TCF7L2: consequences of TCF7L2 splicing for molecular function and risk for type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2010;10:444-51.
  64. Nakata K, Lipska BK, Hyde TM, et al. DISC1 splice variants are up-regulated in schizophrenia and associated with risk polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:15873-8.
  65. Cagliani R, Fumagalli M, Riva S, N et al. Polymorphisms in the CPB2 gene are maintained by balancing selection and result in haplotype-preferential splicing of exon 7. *Mol Biol Evol*. 2010;27:1945-54.
  66. Lalonde E, Ha KC, Wang Z, et al. RNA sequencing reveals the role of splicing polymorphisms in regulating human gene expression. *Genome Res*. 2011;21:545-54.
  67. Hunt R, Sauna ZE, Ambudkar SV, Gottesman MM, Kimchi-Sarfaty C. Silent (synonymous) SNPs: should we care about them? *Methods Mol Biol*. 2009;578:23-39.
  68. Niemi M, Arnold KA, Backman JT, et al. Association of genetic polymorphism in ABCC2 with hepatic multidrug resistance-associated protein 2 expression and pravastatin pharmacogenetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16:801-8.
  69. Shen LX, Basilion JP, Stanton VP Jr. Single-nucleotide polymorphisms can cause different structural folds of mRNA. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1999;96:7871-6.
  70. Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, et al. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science*. 2007;315:525-8.
  71. Komar AA. Genetics. SNPs, silent but not invisible. *Science*. 2007;315:466-7.

## Hipofisitis autoinmune. Serie de casos y revisión de la literatura

Guadalupe Pérez<sup>1</sup>, Paloma Almeda-Valdés<sup>1</sup>, Daniel Cuevas-Ramos<sup>1</sup>, Sonia Citlali Juárez-Comboni<sup>1</sup>, Jesús Higuera-Calleja<sup>2</sup> y Francisco Javier Gómez-Pérez<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Endocrinología y Metabolismo, México, D.F.;

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Radiología, México, D.F.

### Resumen

La hipofisitis autoinmune es una enfermedad poco común que debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de los tumores hipofisarios. Se presenta una serie de nueve casos con diagnóstico clínico y por imagen de hipofisitis autoinmune que ingresaron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), en México, D.F., durante el periodo de 2000-2012. Se describen las características clínicas, bioquímicas, los hallazgos radiológicos (en resonancia magnética [RM]), el tratamiento y seguimiento, y se presenta una revisión de esta entidad.

**PALABRAS CLAVE:** Hipopituitarismo: Hipofisitis. Autoinmune.

### Abstract

Autoimmune hypophysitis is a rare condition that must be considered in the differential diagnosis of any pituitary tumor. We present a series of nine patients with clinical and radiologic diagnosis of autoimmune hypophysitis that were admitted to the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) in Mexico City between 2000-2012. Clinical, biochemical, imaging features (on MRI), treatment, and follow-up are described, and a review on this disease is presented.

**KEY WORDS:** Hypopituitarism. Hypophysitis. Autoimmune.

## Introducción

La principal causa de un tumor en la hipófisis son los adenomas, sin embargo, otros tumores benignos o metástasis, aneurismas, procesos granulomatosos, inflamatorios o infiltrativos deben ser tomados en cuenta en el diagnóstico diferencial<sup>1,2</sup>. La hipofisitis autoinmune se define como la inflamación de la glándula hipófisis debido a autoinmunidad. Los síntomas dependen de la parte de la glándula afectada. Puede ser asintomática o manifestarse con una o varias deficiencias

hormonales, tales como insuficiencia suprarrenal secundaria (por afectación de las células que producen hormona adrenocorticotropa [ACTH]), hipotiroidismo central (afectación de las células que producen hormona estimulante de la tiroides [TSH]) o hipogonadismo hipogonadotrófico (en caso de daño a las células que producen hormona luteinizante [LH] y/u hormona folículoestimulante [FSH]). Si se interrumpe el flujo de dopamina desde el hipotálamo hacia la hipófisis puede haber elevación de prolactina. La afectación de la neurohipófisis se manifiesta como diabetes insípida. Además, la hipofisitis autoinmune puede acompañarse de síntomas asociados con el aumento de volumen de la hipófisis, como cefalea o alteraciones visuales (más frecuentemente hemianopsia bitemporal). La hipofisitis autoinmune tiene un curso clínico incierto, se ha descrito resolución espontánea, recuperación de la función hipofisaria y regresión del crecimiento hipofisario

### Correspondencia:

\*Francisco Javier Gómez-Pérez  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Departamento de Endocrinología y Metabolismo  
Vasco de Quiroga, 15  
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.  
E-mail: gomezperezfco@gmail.com

Recibido: 22-02-2013

Fecha de aceptación: 07-03-2013

en algunos casos<sup>3,4</sup>. En los últimos años, con el advenimiento de nuevas técnicas de neuroimagen, se ha logrado una mejor caracterización de las lesiones hipofisarias; por ello, la hipofisitis autoinmune se considera más frecuentemente en el diagnóstico diferencial. Las hipofisitis más frecuentes son las de origen primario: linfocítica, granulomatosa y xantomatosa, aunque también se han descrito formas secundarias originadas por lesiones focales y enfermedades sistémicas<sup>5,6-8</sup>.

## Material y métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes que ingresaron con diagnóstico probable de hipofisitis al INCMNSZ durante el periodo de 2000-2012. Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: a) diagnóstico probable de hipofisitis; b) contar con RM al momento del diagnóstico, y c) contar con pruebas para documentar deficiencias hormonales. Se excluyeron los casos con estudios incompletos al ingreso y, por lo tanto, con diagnóstico no concluyente.

En cada uno de los casos se documentaron los ejes hipofisarios afectados, se evaluaron las imágenes de RM con el neurorradiólogo del INCMNSZ, se documentó el tratamiento recibido y la evolución de cada uno de los casos, con énfasis en la resolución espontánea del cuadro.

Se definió insuficiencia suprarrenal secundaria con un nivel de cortisol sérico matutino (8:00 h)  $5 < \mu\text{g/dl}$  acompañado de un nivel de ACTH normal o bajo (intervalo normal 10-100 pg/ml). Se consideró la presencia de hipogonadismo central cuando las concentraciones de estradiol en mujeres o testosterona en hombres fueron bajas, acompañándose de concentraciones de LH y FSH bajas o normales (hipogonadismo hipogonadotrófico o normogonadotrófico). Se definió hipotiroidismo central con un nivel de T4 total por debajo del límite normal ( $< 88.7 \text{ nmol/l}$ ) acompañado de una concentración de TSH normal o baja (intervalo normal 0.5-4.5  $\mu\text{U/ml}$ ). Se definió hiperprolactinemia con un nivel de prolactina  $> 21 \text{ ng/ml}$ . Se definió diabetes insípida con la presencia de poliuria ( $> 3 \text{ l/día}$ ), polidipsia, nivel de sodio sérico  $> 145 \text{ mEq/l}$  y densidad urinaria  $< 0.010$ . Si se realizó prueba de deshidratación, se definió diabetes insípida central completa con osmolaridad urinaria  $< 300 \text{ mOsm/kg}$  y densidad urinaria  $< 1.010$  luego de administrar desmopresina (1  $\mu\text{g}$ ) vía intravenosa y diabetes insípida parcial si luego de la administración de desmopresina la osmolaridad urinaria aumentaba entre 10-50% del valor basal (osmolaridad urinaria entre 300-800 mOsm/kg),

**Tabla 1. Parámetros clínicos y síntomas en la población estudiada**

Variable	
Hombres	2 (22.2)
Mujeres	7 (77.7)
Edad (años)	31 [26-45]
Peso (kg)	67.3 $\pm$ 12.4
Estatura (m)	1.59 $\pm$ 0.9
Cefalea	2 (22.2)
Enfermedades autoinmunes	3 (33.3)
Tiroiditis de Hashimoto	1 (11.1)
Enfermedad de Graves	1 (11.1)
Síndrome antifosfolípido	1 (11.1)
Anticuerpos anti-TPO positivos	3 (33.3)
Alteraciones hormonales	
Diabetes insípida	7 (77.8)
Hipogonadismo	3 (33.3)
Insuficiencia suprarrenal	3 (33.3)
Hipotiroidismo	1 (11.1)
Hiperprolactinemia	1 (11.1)

Resultados expresados como promedio  $\pm$  desviación estándar, mediana [intervalo intercuartil] o número (porcentaje).

habiendo descartado polidipsia primaria. Se consideró presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) con título  $> 1:100$  y de anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg) con título  $> 1:40$ . Los hallazgos en RM se consideraron compatibles con hipofisitis al presentar crecimiento simétrico de la glándula con densidad homogénea antes de la administración de contraste, reforzamiento de la glándula y del tallo en forma homogénea después de administración de contraste o engrosamiento del tallo con un diámetro en corte transversal  $> 3.3 \text{ mm}$ .

## Resultados

El total de pacientes con diagnóstico clínico y por imagen de hipofisitis fue de nueve. De estos, dos eran hombres y siete mujeres. Siete presentaron diabetes insípida, tres presentaron afección del gonadotropo, tres del corticotropo, uno del tirotrópico y uno hiperprolactinemia. Tres casos presentaron enfermedades autoinmunes concomitantes, de los cuales se documentó un caso de tiroiditis de Hashimoto, uno de enfermedad de Graves y uno de síndrome antifosfolípido. Hubo tres pacientes con anticuerpos anti-TPO positivos. Esta información se resume en la tabla 1. Ninguna de las

**Tabla 2. Características en imagen de RM en la población estudiada**

Característica	
Aumento de tamaño de la hipófisis	8 (88.9)
Reforzamiento glandular después de administración de contraste	8 (88.9)
Ausencia de hiperintensidad de la neurohipófisis	7 (77.8)
Engrosamiento del tallo hipofisario	9 (100)
Diámetro del tallo hipofisario (mm)	3.63 ± 0.8
Volumen hipofisario (mm <sup>3</sup> )	359 [131-593]

Resultados expresados como promedio ± desviación estándar, mediana [intervalo intercuartilar] o número (porcentaje).

**Tabla 3. Parámetros bioquímicos de la población estudiada**

Variable	n	Resultado	Valor de referencia
Prolactina (ng/ml)	9	9.68 [5.2-22.4]	6-29.9
Cortisol (µg/dl)	8	11.5 [5.7-15.4]	10-20
FSH (µU/ml)	9	3.4 [1.19-7.78]	3-12
LH (µU/ml)	9	2.8 [0.9-9.5]	4-11
Estradiol (pg/ml)	4	8.6 [0.01-51.1]	12-40
Testosterona (nmol/l)	2	3.8 [2.0-5.7]	3-8
ACTH (pg/ml)	8	24.5 [5.0-33.0]	10-100
T3 (nmol/l)	8	1.72 [1.16-2.36]	1.3-3.1
T4 (nmol/l)	8	106.5 [88.7-159.9]	66-181
TSH (µU/ml)	8	1.58 [0.42-4.3]	0.5-4.5
GH (ng/ml)	5	0 [0-0.85]	0-9.5

GH: hormona del crecimiento.

Resultados expresados como mediana [intervalo intercuartilar].

mujeres estaba cursando con embarazo o se encontraba en periodo de lactancia. Clasificados por el área de la hipófisis afectada, dos casos corresponden a adenohipofisitis, cinco a infundibuloneurohipofisitis y dos a panhipofisitis. Las características en RM y bioquímicas se muestran en las tablas 2 y 3, respectivamente.

De los nueve pacientes, cinco recibieron tratamiento con corticosteroides; de estos, tres presentaron recuperación: uno tuvo recuperación del hipogonadismo con persistencia de insuficiencia suprarrenal, otro caso presentó recuperación de insuficiencia suprarrenal con persistencia de diabetes insípida y uno normalización del tamaño de la hipófisis con persistencia de las deficiencias hormonales (diabetes insípida e hipogonadismo). Un caso que no recibió tratamiento

presentó normalización del tamaño de la hipófisis. En la tabla 4 se muestra la evolución de los casos, y en las figuras 1 y 2 las imágenes de seguimiento de los dos casos que presentaron normalización del tamaño de la hipófisis.

## Discusión

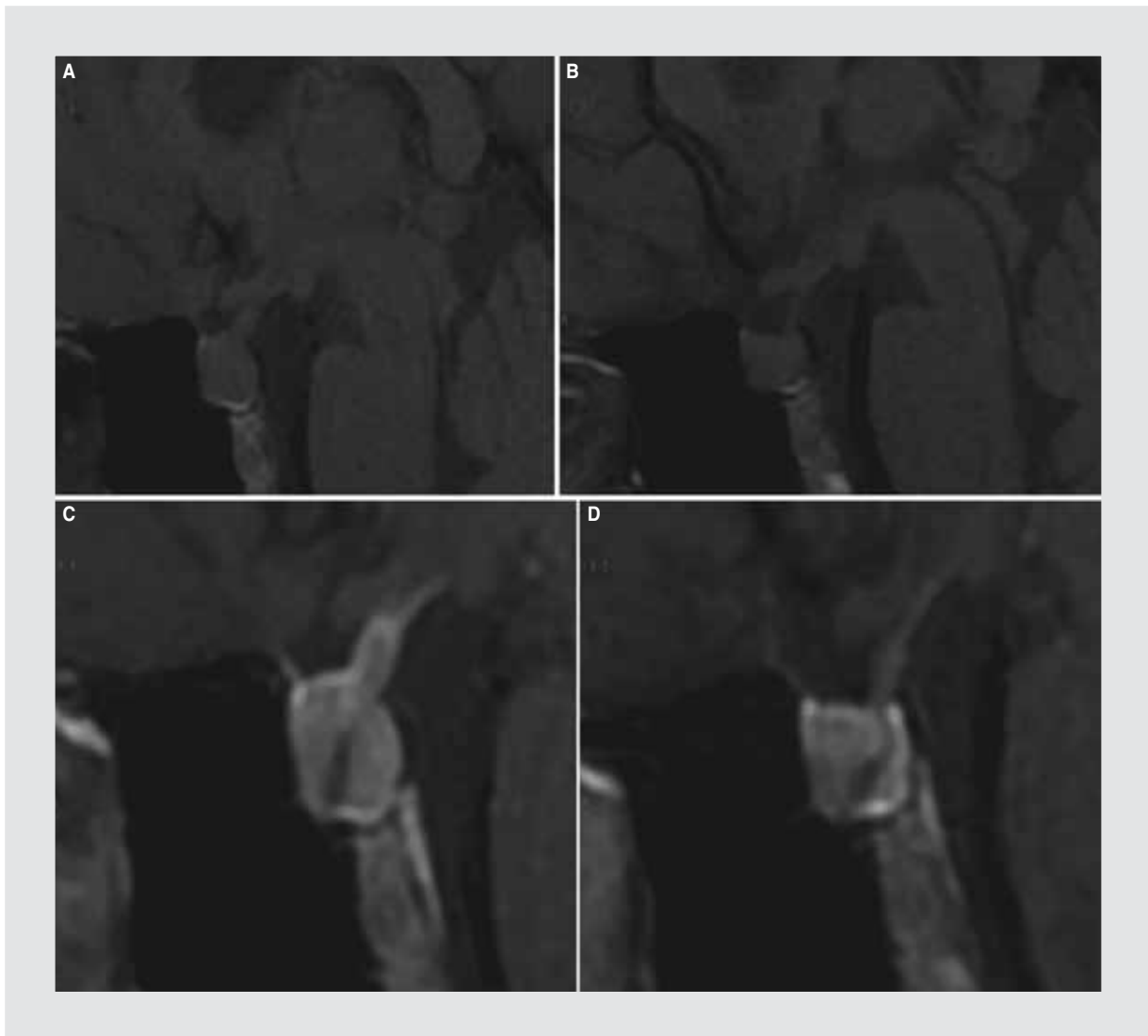
La hipofisitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria que afecta a la glándula pituitaria que puede asociarse con manifestaciones neurológicas, oftalmológicas y endocrinológicas. Fue descrita por Goudie y Pinkerton en 1962<sup>1</sup> y fue considerada una entidad rara hasta hace algunos pocos años. En los primeros 20 años después de su descripción (1962-1981) solo se publicaron 16 casos; en los siguientes 20 años



Tabla 4. Características demográficas, clínicas, hormonales, imagenológicas y terapéuticas de cada uno de los casos

Caso	Género	Edad	Fecha de último parto	Alteraciones hormonales	Tratamiento y dosis inicial	Características en imagen	Evolución*
1	Hombre	22	–	Hipogonadismo	–	Aumento de tamaño de la hipófisis y reforzamiento poscontraste Engrosamiento del tallo	Persistencia de hipogonadismo
2	Hombre	54	–	Hipogonadismo, insuficiencia suprarrenal	Prednisona 10 mg/día	Engrosamiento del tallo	Persistencia de insuficiencia suprarrenal, resolución de hipogonadismo
3	Mujer	30	Nulípara	Insuficiencia suprarrenal, diabetes insípida, hipotiroidismo	Prednisona 25 mg/día	Aumento de tamaño de la hipófisis y reforzamiento poscontraste Engrosamiento del tallo Ausencia de señal de la neurohipófisis	Persistencia de diabetes insípida e hipotiroidismo, resolución de insuficiencia suprarrenal
4	Mujer	33	5 años antes	Insuficiencia suprarrenal, diabetes insípida	Prednisona 25 mg/día	Aumento de tamaño de la hipófisis y reforzamiento poscontraste Engrosamiento del tallo Ausencia de señal de la neurohipófisis	Persistencia de insuficiencia suprarrenal y diabetes insípida
5	Mujer	28	Nulípara	Diabetes insípida	–	Aumento de tamaño de la hipófisis y reforzamiento poscontraste Engrosamiento del tallo Ausencia de señal de la neurohipófisis	Persistencia de diabetes insípida
6	Mujer	24	Nulípara	Diabetes insípida	–	Aumento de tamaño de la hipófisis y reforzamiento poscontraste Engrosamiento del tallo Ausencia de señal de la neurohipófisis	Persistencia de diabetes insípida Normalización del tamaño hipofisario
7	Mujer	52		Diabetes insípida	Prednisona 10 mg/día	Aumento de tamaño de la hipófisis y reforzamiento poscontraste Engrosamiento del tallo Ausencia de señal de la neurohipófisis	Persistencia de diabetes insípida
8	Mujer	28	Nulípara	Hipogonadismo Diabetes insípida Hiperprolactinemia	Prednisona 50 mg/día	Aumento de tamaño de la hipófisis y reforzamiento poscontraste Engrosamiento del tallo Ausencia de señal de la neurohipófisis	Persistencia del hipogonadismo y diabetes insípida Normalización del tamaño hipofisario
9	Mujer	32	Nulípara	Diabetes insípida	–	Aumento de tamaño de la hipófisis y reforzamiento poscontraste Engrosamiento del tallo Ausencia de señal de la neurohipófisis	Persistencia de diabetes insípida

\*Se realizó RM al seguimiento en dos casos.

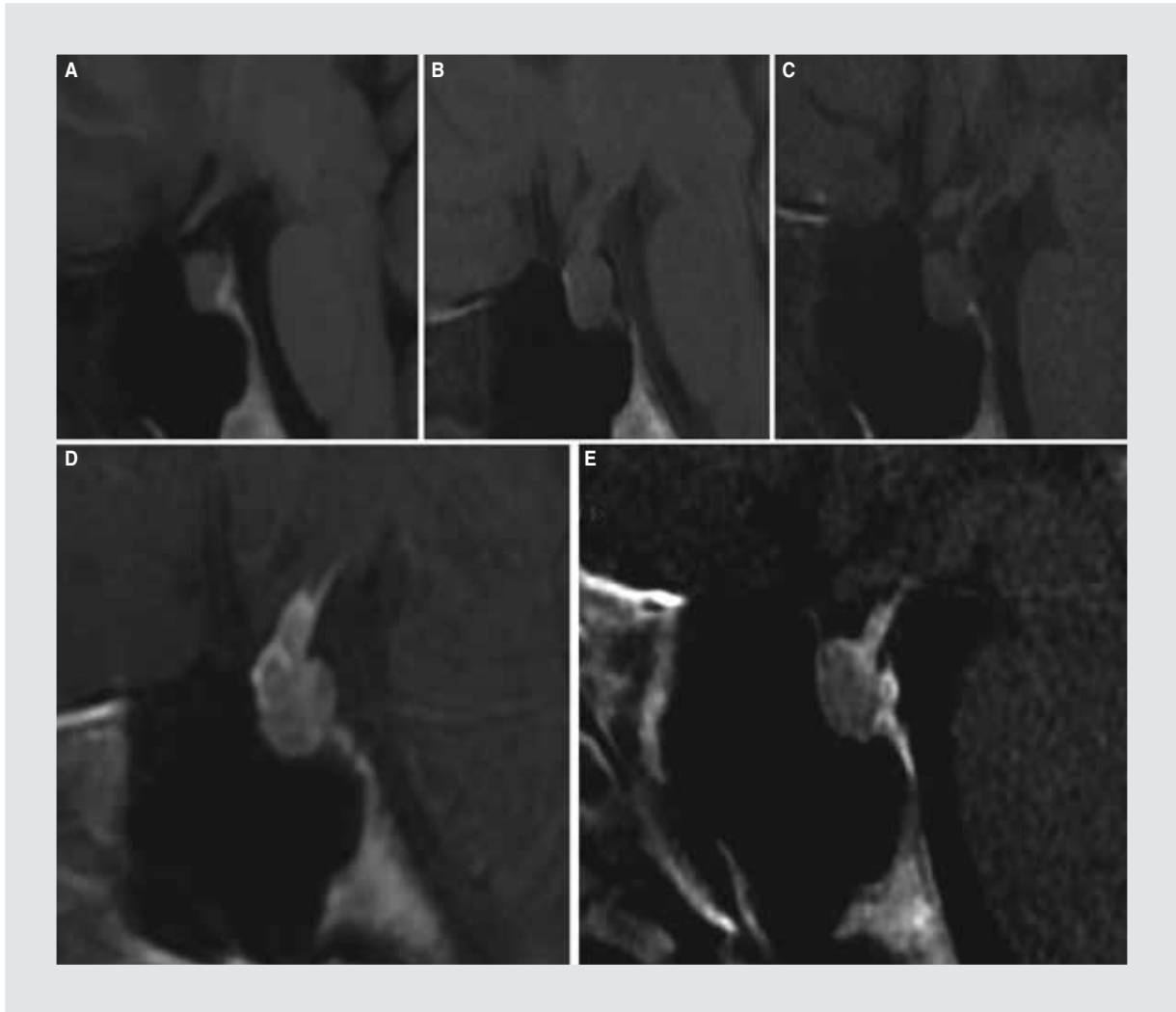


**Figura 1. A:** imagen en secuencia T1 fase simple que muestra aumento del diámetro del tallo hipofisario e hipófisis abombada al momento del diagnóstico. **B:** imagen en secuencia T1 fase simple al seguimiento (6 meses) que muestra disminución del diámetro del tallo y normalización del tamaño de adenohipófisis. **C:** imagen en secuencia T1 fase contrastada al diagnóstico que muestra reforzamiento y engrosamiento del tallo y pérdida de la hiperintensidad de la neurohipófisis. **D:** imagen en secuencia T1 contrastada al seguimiento con normalización del diámetro del tallo y persistencia de la pérdida de la hiperintensidad de la neurohipófisis.

(1982-2001) hubo 290 reportes, y entre 2002-2004 se han publicado 73 nuevos casos<sup>5</sup>.

La presentación clínica es variable. Se han clasificado los síntomas en cuatro categorías: a) compresivos (que se presentan en 50-70%); b) hipopituitarismo (66-97%); c) diabetes insípida (27%), y d) hiperprolactinemia (poco frecuente)<sup>5,7,9</sup>. La hipofisitis puede afectar solamente a la hipófisis anterior, circunscribirse al tallo infundibular y al lóbulo posterior de la hipófisis (infundibuloneurohipofisitis) o puede afectar a toda la hipófisis (panhipofisitis)<sup>2</sup>. A continuación se describen características particulares de cada uno de estos tipos.

- Adenohipofisitis. El 90% de los casos publicados son en mujeres (relación mujer:hombre 6:1-8:1)<sup>5,6,8</sup>. El 90% de estas mujeres son premenopáusicas y en un 50-75% la enfermedad se manifiesta durante el embarazo o en los primeros 6 meses después del parto. La edad promedio al diagnóstico es 35 años en las mujeres y 45 años en los varones<sup>5,8,12</sup>. No se ha descrito predisposición familiar ni étnica<sup>6</sup>.
- Infundibuloneurohipofisitis. Se presenta con igual frecuencia en mujeres y hombres<sup>5</sup>. En algunas publicaciones, como la de Miyagi, et al.<sup>10</sup>, la prevalencia es más elevada en los varones (60%),



**Figura 2.** Imágenes en secuencia T1 simple al diagnóstico (A y B) y al seguimiento (1 año) (C). Se observa la normalización en el tamaño de la hipófisis y grosor del tallo hipofisario. D: secuencia T1 contrastada con aumento de tamaño y pérdida de la hiperintensidad de la neurohipófisis al diagnóstico. E: normalización de las dimensiones de la glándula y persistencia de pérdida de señal de la neurohipófisis al seguimiento.

mientras que en otras se señala que desde 1999 la prevalencia en mujeres está aumentando<sup>8</sup>. En la serie de Takahashi, et al., de 40 casos, el 70% eran mujeres, con edad promedio de 42 años<sup>11</sup>.

- Panhipofisitis. Es más frecuente en mujeres (relación mujer:hombre 1.9:1)<sup>5</sup>, aparece alrededor de los 42 años y no tiene relación con el embarazo. Tanto la infundibuloneurohipofisitis como la panhipofisitis aparecen más tardíamente que la adenohipofisitis<sup>5</sup>.

En nuestra serie de casos en un hospital de referencia entre 2000-2012, encontramos nueve pacientes con diagnóstico clínico e imagenológico de hipofisitis autoinmune. A diferencia de la mayoría de las series publicadas, la infundibuloneurohipofisitis fue la

forma de presentación más frecuente, y el déficit permanente más frecuente fue la diabetes insípida, seguido de la afección del corticotropo y gonadotropo. Se reportó cefalea en dos de los casos, aunque se debe señalar que se realizó una revisión de expedientes para recabar los datos, y es posible que no se hayan consignado otros síntomas.

La RM de hipófisis es la técnica de imagen de elección para la caracterización de las lesiones selares. En 75-90% de los casos de hipofisitis autoinmune se observa crecimiento hipofisario<sup>9,13</sup>; suele ser simétrico y de densidad homogénea antes del contraste. En el 70% se observa realce de la lesión tras la administración de contraste. En la infundibuloneurohipofisitis se observa engrosamiento del tallo hipofisario, con un

diámetro de más de 3.5 mm en la eminencia media del hipotálamo. Hay un marcado realce del tallo tras la administración de gadolinio, que se puede extender a la parte inferior del hipotálamo, y pérdida de la hiperintensidad de la neurohipófisis en las imágenes en secuencia T1. Esta ausencia de señal se puede observar en el 10% de los sujetos normales<sup>14</sup>. Las imágenes de los pacientes de esta serie presentaron hallazgos compatibles con el diagnóstico de hipofisitis, y en los dos casos en los que se realizó RM al seguimiento se observó normalización del tamaño de la hipófisis.

La presencia de anticuerpos antihipofisarios (contra  $\alpha$ -enolasa o enolasa neuronal específica) puede apoyar el diagnóstico, sin embargo, su sensibilidad no supera el 36%. La especificidad también es baja y se detectan en otros procesos como enfermedad de Cushing, otros adenomas hipofisarios, silla turca vacía, síndrome de Sheehan y enfermedades autoinmunes como diabetes *mellitus* tipo 1, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves. Además, la determinación de estos anticuerpos no está disponible en la práctica clínica.

En la literatura se describe la presencia de enfermedades autoinmunes asociadas en el 20-50% de los casos de hipofisitis autoinmune, tales como enfermedad tiroidea autoinmune (15-25%), principalmente tiroiditis de Hashimoto, seguida de enfermedad de Graves. En esta serie tres de los casos tuvieron enfermedades autoinmunes asociadas y se documentó la presencia de autoinmunidad (anticuerpos anti-TPO positivos) en tres casos. La adrenalitis autoinmune se reporta en 5-7% de los casos, anemia perniciosa y diabetes *mellitus* tipo 1 en 2%. Con menos frecuencia, la hipofisitis autoinmune se ha descrito en asociación con síndrome poliglandular autoinmune tipo 2, vitiligo, parotiditis linfocítica, enfermedad celíaca, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide. La enfermedad autoinmune puede preceder, coincidir o aparecer después de la hipofisitis.

Otra de las características distintivas de la entidad y descritas en esta serie es la mayor frecuencia en mujeres. Hay evidencia de asociación con el embarazo y el posparto en el 57% de los casos. En esta serie ninguna de las mujeres se encontraba en embarazo o en el periodo cercano al mismo.

La confirmación del diagnóstico de hipofisitis se realiza con estudio histopatológico. La biopsia muestra un infiltrado linfoplasmocitario y permite descartar otras enfermedades que pueden tener una presentación clínica similar, tales como tuberculosis, sarcoidosis e

hipofisitis relacionada con depósitos de inmunoglobulina 4 (IgG4)<sup>16</sup>. Sin embargo, lo invasivo del procedimiento y riesgos potenciales limitan su realización.

El tratamiento de la hipofisitis autoinmune consiste en la sustitución de las deficiencias hormonales y el empleo de corticosteroides<sup>5,7,8</sup>. Las dosis superiores al equivalente a 10 mg/día de prednisona son efectivas para reducir el crecimiento hipofisario en el 62.5% de los casos<sup>10</sup>. De acuerdo con algunos estudios, el tratamiento médico es más eficaz cuando la evolución de la enfermedad es inferior a 6 meses<sup>15</sup>. En nuestra serie, cinco de los pacientes recibieron corticosteroides, en uno se documentó normalización del tamaño de la hipófisis y dos se recuperaron parcialmente de las deficiencias hormonales. Sin embargo, contamos con imágenes de RM de seguimiento en solo dos de los casos. Otros autores han sugerido otros tratamientos inmunosupresores tales como metotrexato o azatioprina<sup>5-8</sup>.

El pronóstico de la hipofisitis es variable, y depende fundamentalmente del grado de infiltración inflamatoria, la duración, fibrosis residual y respuesta al tratamiento<sup>5</sup>. En algunos casos puede haber persistencia de algún déficit hipofisario. El tiempo de seguimiento es variable en función de la recuperación. Si la recuperación es parcial, se debe complementar y confirmar el estudio de la alteración funcional. Adicionalmente, se debe vigilar, mediante RM y exámenes oftalmológicos, la evolución de la alteración morfológica. En caso de que coexista otra enfermedad autoinmune, es necesario el seguimiento y tratamiento simultáneo de la misma. En forma similar a lo descrito en la literatura, se documentó mejoría espontánea en algunos casos y también asociada con el uso de corticosteroides.

Las principales limitaciones de este reporte son el pequeño número de casos, explicable por lo poco común del padecimiento, la falta de realización de RM de control en muchos de los pacientes y la omisión de la realización de prueba cutánea para tuberculosis y medición de niveles de enzima convertidora de angiotensina. No se realizó biopsia en ninguno de los pacientes por las implicaciones de este procedimiento.

## Conclusiones

La hipofisitis autoinmune es una entidad que se debe considerar en toda pérdida súbita de la función de algún eje hormonal hipofisario con la presencia de una lesión compatible. Es indispensable un abordaje

sistemático que incluya la realización de RM al inicio y al seguimiento, la búsqueda de otras enfermedades autoinmunes y descartar la presencia de otras enfermedades infiltrativas menos frecuentes compatibles con el cuadro clínico. Es importante la vigilancia estrecha en los primeros 6 meses para definir el tratamiento y seguimiento en estos casos.

## Bibliografía

1. Glezer A, Paraiba DB, Bronstein MD. Rare sellar lesions. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:195-211.
2. Jenkins PJ, Chew SL, Lowe DG, et al. Lymphocytic hypophysitis: unusual features of a rare disorder. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42:529-34.
3. Ikeda H, Okudaira Y. Spontaneous regression of pituitary mass in temporal association with pregnancy. *Neuroradiology.* 1987;29:488-92.
4. Yamakita N, Iwamura M, Murai T, Kawamura S, Yamada T, Ikeda T. Spontaneous recovery from pathologically confirmed lymphocytic adenohypophysitis with a dramatic reduction of hypophyseal size. *Intern Med.* 1999;38:865-70.
5. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev.* 2005;26:599-614.
6. Bellastella A, Bizzarro A, Coronella C, Bellastella G, Sinisi AA, De Bellis A. Lymphocytic hypophysitis: a rare or underestimated disease? *Eur J Endocrinol.* 2003;149:363-76.
7. Laws ER, Vance ML, Jane JA Jr. Hypophysitis. *Pituitary.* 2006;9:331-3.
8. Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary.* 2006;9:35-45.
9. Hashimoto K, Takao T, Makino S. Lymphocytic adenohypophysitis and lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. *Endocr J.* 1997;44:1-10.
10. Miyagi K, Shingaki T, Ito K, et al. Lymphocytic infundibulo-hypophysitis with diabetes insipidus as a new clinical entity: a case report and review of the literature. *No Shinkei Geka.* 1997; 25:169-75.
11. Takahasi M, Otsuka F, Miyoshi T, Ogura T, Makino H. An elderly patient with transient diabetes insipidus associated with lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis. *Endocr J.* 1999;46:741-6.
12. Cheung CC, Ezzat S, Smyth HS, Asa SL. The spectrum and significance of primary hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1048-53.
13. Cosman F, Post KD, Holub DA, Wardlaw SL. Lymphocytic hypophysitis. Report of 3 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1989;68:240-56.
14. Imura H, Nakao K, Shimatsu A, et al. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med.* 1993;329:683-9.
15. Kristof RA, Van Roost D, Klingmüller D, Springer W, Schramm J. Lymphocytic hypophysitis: non-invasive diagnosis and treatment by high dose methylprednisolone pulse therapy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:398-402.
16. Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, Chiovato L, Caturegli P. IgG4 - related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1971-80.

## Mensaje del presidente de la Academia Nacional de Medicina de México en la ceremonia de apertura del 150 año académico – 6 de febrero de 2013

*Enrique Ruelas Barajas\**

*Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México*

Hace unos cuantos años atestigüé en la milenaria China un encuentro que podría haber sido anacrónico si no hubiese sido por su paradójica vigencia en nuestros días. Una niña de 10 años se encontraba de pie frente a una médica tradicional en uno de los consultorios de un enorme hospital de Beijing. No mediaba palabra alguna. La doctora fijó su mirada en los ojos de la niña y el tiempo se detuvo. Transcurrieron minutos que ante el silencio de todos se hicieron eternos. Después continuó una somera exploración, la prescripción y el final de la consulta. En ese momento le pregunté a la doctora por intermedio de nuestro intérprete qué observaba en la niña. La respuesta fue escueta pero profundamente humana: «veía su alma», me dijo en un tono profesional contundente.

Hoy pienso que una escena parecida pudo haber acontecido en las consultas que nuestros fundadores de la Academia Nacional de Medicina podrían haber dado a cualquiera de sus pacientes decimonónicos. El valor de la mirada, de los gestos, de los signos en general y de los síntomas obtenidos de un interrogatorio paciente y cuidadoso eran la esencia de la práctica médica. Esa es la historia de la que venimos. Desde entonces, el deslumbrante devenir de la ciencia y de la tecnología nos han ayudado a ser cada vez mejores, pero también nos han distanciado de lo esencial. Nuestra Academia ha transitado desde la década de 1860 por esa historia. Nuestros miembros han sido protagonistas del desarrollo de la ciencia y de la creación de nuestras instituciones, pero al mismo tiempo han defendido a ultranza el humanismo para seguir encontrando las almas de nuestros pacientes en sus miradas, esa aparente paradoja de la modernidad. Hoy celebramos el inicio de la conmemoración de 150 años de historia.

Ante la avalancha tecnológica, propongo celebrar también la otra historia, la que debe seguir: la historia de lo que podría ser si conjugamos en futuro: saber, comprender y sentir, como lo hemos hecho desde siempre.

Señor Presidente de la República, Lic. Enrique Peña Nieto, es un gran honor para la Academia Nacional de Medicina de México que nos acompañe en esta histórica Sesión Solemne, en la que habrá de declarar inaugurado nuestro centésimo quincuagésimo año académico; Señor Ministro Presidente de la Suprema Corte de Justicia de la Nación, Lic. Juan Silva Meza; señora secretaria de Salud, Dra. Mercedes Juan López; muy distinguidos miembros de la mesa de honor, señores académicos honorarios, Señores Presidentes de Departamento, señores ex-Presidentes, señores ex-Secretarios de Salud, Invitados Especiales, Señoras y Señores:

Esta es una ocasión particularmente especial, pues este año coinciden el inicio del centésimo quincuagésimo año académico de nuestra Corporación con el 70 aniversario de la creación de la Secretaría de Salud, del Instituto Mexicano del Seguro Social, y del Hospital Infantil de México, símbolos todos de nuestro moderno sistema de salud. Y si de modernidad se trata, habrá que resaltar también, en la historia que se escriba de este momento único, otra coincidencia en nuestro trascendente aniversario, pues una mujer se encuentra por primera vez aquí al frente de la Secretaría de Salud del Gobierno Federal, y habrá de decirse, cuando se dirija la vista hacia atrás, que el acierto en la designación lo fue por el reconocimiento de méritos ganados a pulso. Es muy probable que pronto ocurra lo mismo en nuestra propia historia cuando en el retrato de una mujer Académica en el muro de este recinto se reconozca, entonces, de manera explícita, la enorme valía de nuestras colegas.

No he mencionado a algunas de las más importantes instituciones del México actual solamente por estas coincidencias. Lo hago porque la historia de la Academia ha estado en el tejido mismo de la historia del país. Nombres como Gustavo Baz, Federico Gómez, Salvador Zubirán, Ignacio Chávez, todos ellos ex-Presidentes, y muchos, muchos más académicos, explican esta historia. Pero no solo ha estado la Academia presente en la forja del

### **Correspondencia:**

\*Enrique Ruelas Barajas

Academia Nacional de Medicina

Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Bloque B, Avda. Cuauhtémoc, 330

Col. Doctores, C.P. 06725, México, D.F.

E-mail: acadmed@unam.mx

sistema de salud sino también en el devenir de nuestras principales instituciones académicas como El Colegio Nacional y la Universidad Nacional Autónoma de México, por citar a un par de éstas. Hoy tenemos aquí presentes a varios miembros del primero y a cuatro Rectores de la máxima casa de estudios entre nuestros distinguidos Académicos. Nuestros criterios de admisión han sido siempre muy rigurosos y exitosos. Baste decir que, en 149 años hasta hoy, han ingresado exactamente 1.100 académicos. Esto es un promedio de siete ingresos por año. Hoy somos 560 Académicos numerarios y titulares, y 42 Correspondientes. De estos últimos, han sido y son miembros de nuestra Corporación 16 premios Nobel, entre quienes se han encontrado, por ejemplo, Santiago Ramón y Cajal, Robert Koch, Andrew Shally, Severo Ochoa y, desde el año pasado, Harald Zur Hausen.

Pero el valor de la Academia no está en su pasado sino en los presentes de cada día de su existencia, que han producido impactos en el futuro que hoy vivimos. En efecto, la Academia Nacional de Medicina, a través de sus miembros, ha sabido descifrar sus momentos y sus entornos, y ha podido contribuir con otras instituciones y con el Gobierno de la República a enfrentar los desafíos de cada etapa de la vida del país. Por ello, en 1912, el Presidente Madero le concedió el carácter de «cuerpo consultivo» del Gobierno Federal.

La etapa que nos corresponde ahora tiene signos distintivos inéditos: una población que envejece rápidamente; una juventud contaminada por la violencia y las adicciones; la necesidad de entender de manera diferente el límite entre la vida y la muerte bajo la luz de la ciencia, pero también desde la firme tribuna de la bioética; nuevas epidemias como la diabetes y la hipertensión; y un sistema de salud que debe entenderse ahora como una sabia combinación entre la atención de las enfermedades con la más alta calidad para ser efectiva y un innovador desarrollo de medidas preventivas, que no podrán ser cabalmente implantadas por el sistema tal como está hoy diseñado y sin una rectoría clara y firmemente definida. Abono más elementos a este escenario desde la poética perspectiva de García Márquez. En un discurso en 1985 dijo: «En algún momento del próximo milenio la genética vislumbrará la eternidad de la vida humana como una realidad posible, la inteligencia electrónica soñará con la aventura quimérica de escribir una nueva *Iliada*, y en su casa de la Luna habrá una pareja de enamorados de Ohio o de Ucrania, abrumados por la nostalgia, que se amarán en jardines de vidrio a la luz de la Tierra».

Existen otros desafíos no tan evidentes pero tan importantes como los anteriores: la velocidad del cambio,

producto del avance vertiginoso de la tecnología y la ciencia, que impactará la educación médica en todos sus niveles y a muchos otros componentes de la atención médica; la complejidad del comportamiento social que hoy nos empieza a explicar lo que es el contagio de la obesidad; la naturaleza del tiempo que hace que todo se exija para hoy sin tolerancia. Inerentemente dice que no es que vivamos tiempos de crisis sino que el tiempo mismo está en crisis. Y el ejercicio del liderazgo también lo está, según Kellerman, pues señala que no es que haya ausencia de líderes sino que el liderazgo de gobernantes, empresarios o médicos está bajo un escrutinio tal, como consecuencia de una sociedad cada vez más informada e inquisitiva, que ya no es posible entenderlo como virtud de uno solo sino como ejercicio de balance entre muchos: líderes y seguidores, gobernantes y gobernados, médicos y pacientes. También son poco visibles dos desafíos más cuya relación no era evidente hasta hace poco: los costos y el sufrimiento. Si bien en los países desarrollados ha habido una importante preocupación por el incremento en los costos de los servicios de salud, en nuestro país el tema pareciera no estar tan presente. Sin embargo, ahora es necesario hacer explícito el tema, pero por una razón más profunda que es ya reconocida en el mundo entero: el incremento en los costos no es solamente consecuencia de elevación en los precios, sino también resultado de desperdicios en estudios diagnósticos y medidas terapéuticas innecesarias que, además, producen daño y, en consecuencia, sufrimiento. El gran objetivo ahora es triple: mejorar la salud, otorgar servicios con mayor calidad y reducir los costos per cápita. Parece que hemos entendido que ya no es uno o el otro, sino los tres dependientes cada uno del otro. Solamente así convergen atención a la enfermedad, promoción y prevención, calidad y efectividad en una palabra: salud.

Estos son algunos de los rasgos del entorno por el que transita nuestro sesquicentenario. En este entorno propuse hace 2 años, durante mi campaña para obtener la Vicepresidencia de nuestra Corporación, y ahora tener el gran honor de ocupar la Presidencia, cuatro premisas para guiar el ejercicio de esta mesa directiva. Hoy propongo convertir esas cuatro premisas en líneas de acción: la preservación del legado recibido, la prospección, la posición y la proyección. Haré llegar a cada académico el desarrollo del plan de acción que a continuación esbozo. Se trata de lograr un equilibrado balance entre solemnidad y modernidad.

Debemos proteger el valioso legado que recibimos, no por ser pasado sino por ser fundamento del futuro.

Destaco que, hacia el final del año pasado, bajo la gestión de nuestro ex-Presidente, Dr. David Kershenobich, se inició una reforma estatutaria congruente con los tiempos. La semana pasada nuestros ex-Presidentes sugirieron modificaciones a la propuesta inicial. En unos días, la nueva propuesta con sus sugerencias incorporadas será turnada al Comité de Estatuto para que, de ser el caso, sea turnado a la Asamblea para que pueda aprobarlo muy pronto.

Nuestra biblioteca aloja tesoros: aquí está la primera revista médica del país, hoy la *Gaceta Médica de México*, órgano oficial de esta Academia, desde su primer número de 1836 hasta nuestros días. Se encuentra también el acta de la primera sesión y todas hasta la fecha durante 149 años. La biblioteca está ubicada en el sótano de este edificio en condiciones riesgosas. A nombre de la Academia, agradezco al director general del Instituto Mexicano del Seguro Social –institución anfitriona de nuestras instalaciones desde la creación de este Centro Médico Nacional–, Dr. José Antonio González Anaya, que la semana pasada haya dado instrucciones para analizar opciones que lleven a nuestra más que centenaria biblioteca a un espacio idóneo para ser preservada en las condiciones que este acervo merece.

Sin duda alguna, el eje de la preservación de nuestro legado serán la celebraciones que el día de hoy inician para conmemorar el curso del sesquicentenario de nuestra Corporación. Estas celebraciones discurrirán también por cuatro vertientes: científica, cultural, editorial y social. Agradezco ahora al Rector de la Universidad Nacional Autónoma de México, Dr. José Narro Robles, el apoyo ofrecido para la realización de varias de estas actividades.

Señor Presidente de la República, con el inicio el día de hoy del año académico 150, empieza a correr nuestro centésimo quincuagésimo aniversario, que culminará con el cumpleaños exacto el 30 de abril de 2014 –miércoles, por cierto–, cuando empezó a transcurrir en 1864 el año cero desde el momento de nuestra fundación. Por mi conducto, reciba nuestra más cordial y respetuosa invitación para que nos acompañe en esa solemne ocasión en una cena de gala para la cual –aprovecho ahora el momento– solicitamos a usted dar sus instrucciones para contar, si es posible, con el Alcázar del Castillo de Chapultepec, digno marco de esta celebración para esta digna Corporación.

Estoy convencido de que nuestro pasado tendrá tanto valor como capacidad tenga para engendrar futuros de éxito. Pero es indispensable que exista una visión tan clara de ese futuro que entonces ésta sea capaz de atraer el presente hacia donde deseemos llegar. Por ello, he propuesto la segunda línea de

acción: la prospección. Habremos de realizar actividades tendentes a explorar de manera sistemática el futuro de nuestra profesión y de nuestro sistema para complementar otros estudios realizados y contribuir con el Gobierno Federal, con las instituciones de salud, con las instituciones académicas y con las empresas del sector a visualizar, con nosotros, lo que nos espera bajo diferentes circunstancias. Será este proceso un componente fundamental de la brújula que pueda orientar nuestro rumbo hacia los mejores horizontes.

A ésta habrá de ser sumada la tercera línea: la posición. Desde su gestión, el Dr. David Kershenobich impulsó la realización de documentos de postura de la Academia sobre temas relevantes para el país con el propósito de contribuir a las decisiones de política pública. El año pasado se presentó el primero de ellos sobre la atención al envejecimiento, bajo la coordinación de Dr. Luis Miguel Gutiérrez. Con el apoyo de la Universidad Nacional Autónoma de México, del Instituto Nacional de Salud Pública, y la participación de las Academias Mexicana de Cirugía y Mexicana de Pediatría, la semana pasada se presentó el segundo de estos sobre obesidad, coordinado por Dr. Juan Rivera Dommarco. Este año continuaremos con otros temas también con apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) bajo el título genérico de «Modelo de desarrollo sobre recomendaciones de políticas de salud pública con base en evidencia científica». Además de los temas citados, trabajaremos sobre diabetes, prioridades de investigación del sistema nacional de salud, y prioridades de formación de médicos especialistas.

A ello agrego ahora nuestra propuesta de ampliar el espectro hacia los siguientes temas: el papel de la mujer en la salud, evidencias medicocientíficas sobre el uso de la marihuana, calidad de la atención médica, y análisis hacia un nuevo paradigma del sistema de salud. Para ello, como coordinadores y participantes de los comités especiales que se enfoquen en estos temas, contaremos como siempre con la experta participación de muy destacadas y destacados académicos. Por ejemplo, en el caso del tema del papel de la mujer en la salud, Dra. María Elena Medina Mora, Dra. Patricia Ostrozky, Dra. Cecilia Rodríguez de Romo, y como invitada distinguida, Dra. Mercedes Juan López. Para el tema de fundamentos medicocientíficos del uso de la marihuana, Dr. Juan Ramón de la Fuente. En cuanto al tema de la calidad de la atención médica, prioridad expresada por las más altas autoridades del Gobierno Federal, en menos de 1 mes iniciaremos un seminario internacional conjunto con la Secretaría de Salud que en plazo breve contribuya a definir estrategias y acciones.



En la misma línea, la espléndida comunicación establecida con el director general del CONACYT, Dr. Enrique Cabrero, permitirá cosechar beneficios mutuos. Dr. Enrique Cabrero, respondo hoy a su amable sugerencia. En corto plazo, será un honor reunirnos con usted para conversar, pensar, planear y actuar en conjunto desde la perspectiva de nuestros investigadores más destacados.

Por último, la cuarta línea que complementa a las otras tres: la proyección. La Academia existe para servir, para proyectarse hacia la profesión médica, hacia las instituciones de salud públicas y privadas, hacia los sectores relacionados con la salud y hacia la sociedad. Este será nuestro espacio para fortalecer intersecciones.

Entre otras acciones, propondremos a nuestros académicos y a las escuelas y facultades de medicina más destacadas del país el establecimiento de un programa de tutorías que nos acerque a los jóvenes más brillantes, y ellos a nosotros. Aquí se conjugará la preservación de la Academia con su deseada proyección. Revisaremos el alcance y estrategias del Programa nacional de actualización para el médico general, que debe ser mejor enfocado y modernizado.

Reitero el compromiso de la Academia Nacional de Medicina en el esfuerzo conjunto que venimos realizando con la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica para fortalecer el comportamiento ético de los médicos, y agradezco el respaldo que para ello hemos recibido.

Por supuesto, nuestra activa participación como organismo miembro del Consejo de Salubridad General está de nuestra parte asegurada para hacer nuestras mejores contribuciones.

Estas intersecciones van más allá de la profesión médica. Nos estimula el intercambio de ideas con la Sociedad Mexicana de Arquitectos Especializados en Salud, que nos llevará a conjuntar esfuerzos hacia el final de este año en el marco de nuestras celebraciones.

La intersección entre el derecho y la salud es un espacio trascendente que la Academia Nacional de Medicina y la Suprema Corte de Justicia de la Nación han cultivado con el invaluable entusiasmo del Ministro José Ramón Cossío. Señor Ministro Presidente de la Suprema Corte de Justicia, ratifico a usted nuestro compromiso de seguir ampliando y profundizando estos espacios intelectuales comunes de enriquecimiento.

No perderemos de vista nuestro compromiso social mediante una serie de acciones de divulgación de la ciencia hacia la sociedad.

En fin, la preservación del legado recibido carecería de sentido si no se vislumbra el futuro. La prospección quedaría vacía sin la definición de posiciones con base en evidencias científicas, y la preservación, la

prospección y la definición de posiciones que contribuyan a la toma de decisiones de política pública o de estrategias serían una entelequia si la Academia no se proyecta para consolidar su razón de ser.

De aquí deriva el valor que aporta la Academia Nacional de Medicina. Lo podría sintetizar ahora en cuatro características fundamentales: rigor con base en la demostración científica, independencia en sus juicios, ética a ultranza y experiencia probada.

Por ello, en 1877, el Congreso de la Unión, a solicitud del Presidente de la República, otorgó un subsidio permanente a la Academia, que fue interrumpido por el movimiento revolucionario. Desde entonces la Academia recibe apoyos de diferentes fuentes, una de ellas muy importante proviene del Gobierno Federal a través de las instituciones de seguridad social y de la Secretaría de Salud. En estos casos, señor Presidente, al reconocer el mérito incuestionable de su apoyo anunciado al desarrollo de la ciencia, la tecnología y la innovación, por mi conducto solicitamos a usted se analice la posibilidad de que, para hacer más eficiente el valioso apoyo a esta Academia, los fondos se canalicen a través del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología mediante una partida presupuestal que, a partir de 2014, estuviese considerada *ex profeso* para tal propósito. Ello nos permitiría tener mayor estabilidad y mayor eficiencia para cumplir nuestra misión.

Concluyo. En el inicio del centésimo quincuagésimo año académico que marca el principio de los festejos de nuestro sesquicentenario celebramos nuestro pasado, pero también celebremos nuestro futuro. Frente a éste es necesario pugnar por apartarse de la sentencia profética de Innerarity: «Hemos convertido al futuro en el basurero del presente». Y también hemos de luchar para que tampoco se cumpla la sentencia poética de T.S. Elliot: «Dónde quedó la vida que se nos perdió en vivir. Dónde quedó la sabiduría que se nos perdió en el conocimiento. Dónde quedó el conocimiento que se nos perdió en la información».

En cambio, hemos de atrevernos a imaginar lo impensable para lograr lo imposible. Hemos de ser capaces de construir la otra historia, la que sigue, la historia de lo que podría ser. Esa es la que la ciencia y la tecnología avancen siempre bajo la mirada y el juicio firme de la bioética. Esa es la que, de acuerdo con Proust, el camino del descubrimiento no sea solamente encontrar nuevas tierras sino ver con nuevos ojos. Esa es la que jamás se pierda, desde la Academia Nacional de Medicina, la capacidad de ver el alma de los niños y los ancianos, de los jóvenes y los adultos, de los hombres y de las mujeres para hacer siempre el bien.

# El Infierno de Peredo: un médico y traductor mexicano del siglo XIX

Guillermo Delgado García\* y Bruno Estañol Vidal

Laboratorio de Neurofisiología Clínica, Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

## Resumen

*El doctor Manuel Peredo (1830-1890) participó enteramente en la vida literaria nacional durante la segunda mitad del siglo XIX. Además de haber vertido al español las memorias del médico ordinario de Maximiliano de Habsburgo, tradujo los primeros treinta tercetos del canto trigésimo tercero del Infierno de Dante. Si bien hoy olvidada, esta contribución es significativa, ya que supone la segunda versión de Dante efectuada por un mexicano y la primera de ese canto en particular.*

**PALABRAS CLAVE:** Historia de la medicina. México. Traducciones. Literatura. Medicina en la literatura.

## Abstract

*Manuel Peredo (1830-1890) participated fully in Mexico's national literary circles during the second half of the 19<sup>th</sup> century. Besides being recognized for his translation of Basch's Memories of Mexico, Peredo also translated the first tercets of Inferno's Canto XXXIII. Although forgotten today, his contribution is significant since it is the second Mexican translation of Dante, and particularly, the first Mexican translation of Canto XXXIII.*

**KEY WORDS:** Medical history. 19<sup>th</sup> Century. Mexico. Translations. Literature. Medicine in literature.

*Decir que Peredo tradujo es una recomendación suficiente. Lenguaje castizo, fidelidad en la versión, elegancia en los giros: tales son las cualidades que tiene como traductor, el que es un literato distinguido, un inspirado poeta y un crítico notable.*

Ignacio Manuel Altamirano<sup>1</sup>

El autor de *El Zarco* (1901) elogia en el epígrafe antecedente a la traducción que Manuel Peredo (1830-1890) hizo de *Erinnerungen aus Mexico* (1868), unas memorias escritas por otro médico, Samuel von Basch (1837-1905), acerca del Segundo Imperio Mexicano (Fig. 1)<sup>2,3</sup>.

Tras haber cursado latinidad y filosofía en el Seminario Conciliar<sup>4,5</sup>, institución en que recibió el primer premio de Gramática Latina y Retórica y el de Cátedra de Francés la noche del 3 de noviembre de 1845<sup>6</sup>, Peredo comenzó la carrera de medicina a la edad de veinte años, concluyendo esta instrucción en 1859<sup>4,7</sup>; ejercería, por tanto, como destinatario de las *Cartas al Doctor* del barón Gostkowski (1840?-1901)<sup>8</sup>. Uno de sus primeros poemas ocupó dos páginas de *La Ilustración Mexicana*<sup>9</sup>, pero en aquella fecha el apelativo «Cervantes el de acá» aún no le pertenecía<sup>10</sup>. Instaló su consultorio en el número 2 de la calle de la Plazuela de la Santísima, donde, por la tarde, de tres a cuatro, atendía gratuitamente<sup>11</sup>. Dejó la medicina<sup>10</sup>, para luego intervenir en la formación de la Academia Mexicana de la Lengua<sup>12</sup>; solía vérsese en la botica frente al Teatro Principal<sup>10,13</sup>. Murió un 17 de octubre en la Ciudad de México<sup>5</sup>.

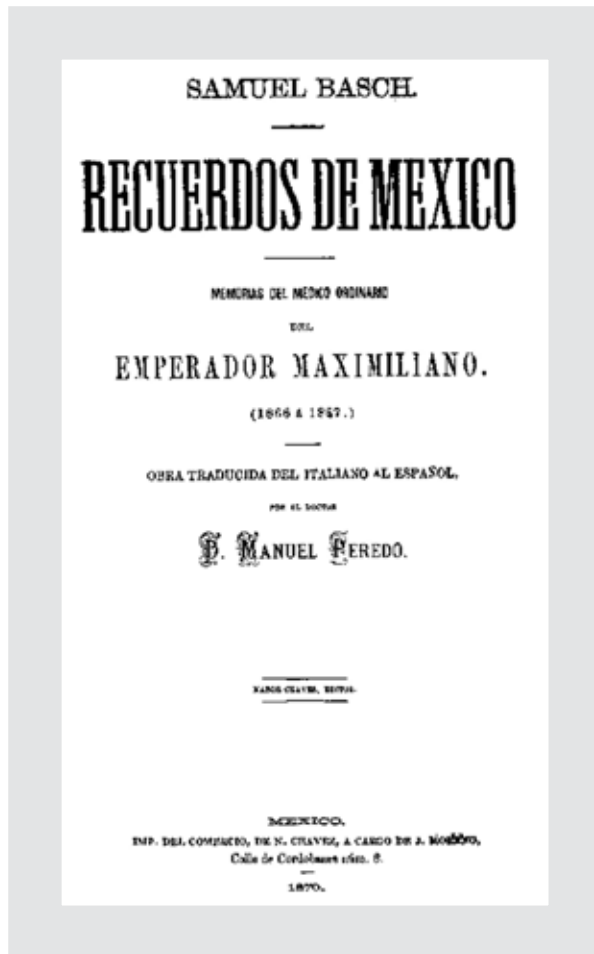
Dos años antes de que la Imprenta del Comercio de Nabor Chávez entregara a los lectores mexicanos

## Correspondencia:

\*Guillermo Delgado García  
Laboratorio de Neurofisiología Clínica  
Departamento de Neurología y Psiquiatría  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Vasco de Quiroga, 15  
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.  
E-mail: grdelgadog@gmail.com  
guillermo.delgadogr@uanl.edu.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 20-12-2012

Fecha de aceptación: 05-02-2013



**Figura 1.** Portada de *Recuerdos de México* (1870), traducción mexicana de *Erinnerungen aus Mexico* (1868) de Samuel von Baschel, que Manuel Peredo realizó.



**Figura 2.** Carolina Civili siete años antes de visitar México (Bibliothèque nationale de France).

la reminiscencia de Baschel<sup>3</sup>, Peredo había publicado en versión bilingüe el bárbaro suplicio del conde Ugolino<sup>14</sup>, contenido originariamente en los primeros treinta tercetos del canto trigésimo tercero del *Inferno*<sup>15</sup>. Jules Claretie (1840-1913) aludió a esta versión en el segundo tomo de *Le Mexique au début du XXe siècle* (1904)<sup>16</sup>. Este capítulo del escritor francés conoció nuestra lengua en el boletín semanal de la Biblioteca Nacional<sup>17</sup>.

Peredo tenía un sitio en la redacción de *El Renacimiento*, periódico literario erigido por Altamirano<sup>2</sup>, cuando esas páginas recogieron su traducción<sup>18</sup>. Este traslado, que procede directamente del italiano, consta de ciento veintiocho versos. Atendiendo a los treinta tercetos originarios, el déficit es de apenas treinta y ocho versos<sup>14,15</sup>.

La versión urdida por Peredo está dedicada a Carolina Civili de Palau (1841-1884) (Fig. 2)<sup>14,19</sup>, célebre

actriz florentina que, con 28 años, llegó a la Ciudad de México el lunes 12 de julio de 1869<sup>20-22</sup>. Fue Altamirano quien la recibió entre la muchedumbre<sup>22</sup>. En sus representaciones, La Civili no recurría al «bello idioma del Dante», pues en España había aprendido castellano<sup>21</sup>. La noche del jueves 12 de agosto, en el Teatro Nacional, interpretó a Juana la Loca en *La locura de amor*, un drama histórico de Manuel Tamayo y Baus. Después de la función declamó la terrible narración de Ugolino<sup>23,24</sup>; con anterioridad, en la Angelópolis, había recitado fragmentariamente ese mismo canto del *Inferno*<sup>22</sup>.

La plantilla de *El Renacimiento* cubrió muy de cerca la noticia de la florentina en la capital, hecho que les valió el mote de «apasionados admiradores de la Civili»<sup>25</sup>. Un amigo de la actriz, Enrique de Olavarría, le compuso a la sazón una reseña biográfica que abarca desde su nacimiento hasta el banquete la noche de su llegada, en el gran salón del Hotel Iturbide, cuando Peredo pronunció un brindis<sup>21,22</sup>.

Aunque Manuel María Flores (1840-1885) es reconocido como el primer traductor mexicano de Dante<sup>26-28</sup>, las versiones ejecutadas por José Joaquín Pesado (1801-1861) son anteriores<sup>28,29</sup>. Estos poetas poblanos, del mismo modo que Peredo, tradujeron cantos del *Inferno*<sup>30</sup>: Flores vertió en verso, en *Pasionarias* (1882), el canto quinto<sup>15,31</sup>; Pesado, por su parte, en prosa, en

*El Año Nuevo* de 1840, los primeros tres cantos<sup>29</sup>. La traducción del primero está titulada «Francesca», pues contiene el sombrío episodio de Paolo y Francesca, e integra la tercera parte de *Pasionarias*<sup>31</sup>. La edición del poemario previamente citado es la segunda, una edición corregida y aumentada que incluye un prólogo de Altamirano. Este pormenor no implica una contrariedad, ya que la príncips del poemario (1874) es igualmente ulterior a las versiones de Pesado<sup>32</sup>. La traducción aparecida en *El Año Nuevo* cuenta con notas al pie<sup>29</sup>. Ambos traslados pueden consultarse en las obras completas de sus respectivos autores<sup>33,34</sup>.

Si bien ignorada en la actualidad, la traducción de Peredo se inserta históricamente entre las de los poblanos y es, asimismo, la primera versión mexicana del canto trigésimo tercero del *Inferno*. Por lo antes expresado, se ofrece a continuación una reproducción de este traslado dantesco:

La boca separó del feroz pasto  
 El pecador aquel; la enjugó luego  
 Con los cabellos mismos  
 De la cabeza que roído había,  
 Tras lo cual comenzó de esta manera:  
 «Quieres que yo renueve aquella fiera,  
 Desesperada angustia, que me oprime  
 El corazon aun sin que el pensamiento  
 Salga espresado en forma de lamento.  
 Pero si mi relato  
 Semilla habrá de ser que fructifique  
 Para el traidor á quien estoy royendo  
 Infamia solo, me verás llorando  
 Al paso mismo que te vaya hablando.  
 No sé quién eres tú, ni qué destino  
 Aquí te trajó; que eres florentino  
 Tu acento me revela, y de esa suerte  
 Quien soy debes saber: soy Ugolino.  
 Aqueste es el malvado  
 Arzobispo Ruggieri, á quien en pena  
 Con eterna crueldad estoy ligado.  
 Inútil es contarte, que por causa  
 De sus perversas miras prisionero  
 Fuí yo, que de él fiaba, y lastimero  
 Fin tuve; lo que ignoras,  
 Lo que contarte nadie habrá podido,  
 Vas á saber de mí: verás que ha sido  
 Espantosa y cruel la muerte mia,  
 Verás si para odiarle razon tengo.  
 Ya en la angosta abertura practicada  
 En mi prision (que *Torre* fue llamada  
*Del Hambre* por mi caso,

Y en la que muchos otros todavía  
 Habrán de perecer) la luz del día  
 Varias veces halló mezquino paso,  
 Cuando una horrible pesadilla tuvo  
 Que de mi porvenir rasgó los velos.  
 Soñé que este, Ruggieri, en son de amo  
 A un lobo y sus hijuelos  
 Cazaba en aquel monte que de Luca  
 La vista á los pisanos intercepta;  
 Iban delante los lebreles flacos,  
 Pero ágiles y diestros,  
 Los Gualandi, Sismondi y los Lanfranchi.  
 Tras no larga carrera, ví que el lobo  
 Y sus hijos rendíanse cansados,  
 Y que los destrozaban  
 De los perros los dientes afilados.  
 Desperté: de la aurora  
 Los rayos no apuntaban,  
 Y á mis hijos oí que sollozaban  
 Durmiendo, que gemian,  
 Y que pan me pedian.  
 Muy duro habrás de ser si no te mueve  
 Ya á compasion anuncio tan funesto;  
 Si no lloras por esto,  
 Si de esto no te dueles,  
 ¿Con qué lástimas, dí, llorar tú sueles?  
 Despertaron mis hijos, ya cercana  
 Conociendo la hora en que solía  
 Venir el alimento cada día,  
 Cuando sentí que de la horrible torre  
 Cerraban por de fuera  
 La entrada; á mis hijuelos  
 Fijo entonces miré, sin que saliera  
 De mi pecho una voz; yo no lloraba,  
 Mas por dentro sentia  
 Que en piedra mi corazon se convertia.  
 Ellos sí que lloraban, y mi Anselmo  
 «¿Qué tienes, dice con acento blando,  
 «Que nos estás ¡oh padre! así mirando?»  
 Yo empero no lloré, ni dí respuesta  
 Ni en ese día, ni en la noche aquesta,  
 Hasta que un nuevo sol alumbró al mundo.  
 Mas cuando á lo profundo  
 De aquella cárcel dolorosa un rayo  
 De la luz penetró, y en el desmayo  
 De aquellos cuatro rostros ví el aspecto  
 Del propio rostro mio,  
 En mi dolor sombrío  
 Las manos me mordí mudo y rabioso;  
 Y ellos, pensando que tal vez el hambre  
 A tal extremo me conduce, súbito

Se levantan y dicen: «nuestra pena  
Menos dura será, padre, si comes  
De nosotros; la carne que nos diste  
Tómala, pues con ella nos vestiste.»  
Mi angustia entonces dominé, temiendo  
Ver su dolor con mi dolor creciendo.  
Mudos el día aquel y el otro día,  
Su pena cada cual en l'alma encierra.....  
¡Ay! ¿por qué no te abriste, dura tierra?  
El cuarto día llegó, y entonces Gaddo  
A mis piés desplomado  
Cayó; mas al decirme:  
«Padre mio, ¿por qué no me socorres?»  
Espiró..... y uno á uno  
Ví perecer los tres que me quedaban,  
Mientras el quinto y sexto día pasaban.  
Entonces cegué yo, y anduve á tientas  
Durante otros dos días  
Entre sus cuerpos yertos,  
Llamando á voces á mis hijos muertos.  
Y luego..... ¡el hambre pudo  
Más que el dolor agudo!»  
Cuando tal dijo con mirada torva,  
Del arzobispo el miserable cráneo  
Volvió á tomar, y en él hincó furioso  
Los dientes, que hasta el hueso penetraron  
Como penetran los de un can rabioso.  
¡Ay! Pisa, vituperio de las gentes  
Habitadoras del país hermoso  
Donde resuena el sí melodioso!  
Si en castigarte tan remisos andan  
Tus vecinos, sacúdanse las rocas  
De Gorgona y Capraja, y en las bocas  
Del Arno dique sean,  
Con que tus moradores  
Inundados se vean.  
Que si el conde Ugolino  
La fea mancha de traidor llevaba,  
Si en verdad tus castillos entregaba,  
No debiste jamas á sus hijuelos  
Con tan atroz martirio dar la muerte.  
Niños eran Brigata y Ugoccione,  
Niños los otros dos que ya he nombrado:  
¡En niños ora tu venganza cebas,  
En inocentes, oh moderna Tebas!

## Agradecimientos

A la Hemeroteca Nacional, rico acervo de la cotidianidad pasada; a la Universidad Autónoma de Nuevo León por sus espléndidas bibliotecas.

## Bibliografía

1. Altamirano IM, Monsiváis C (ed). Obras completas. Vol. VIII. Crónicas 2. México: SEP; 1987. p. 512.
2. Mudrovic ME. Violencia en tiempos de paz: El Zarco y la propaganda porfiriana en el México de fin de siglo. En: Altamirano IM, Mudrovic ME (ed). El Zarco. Doral: Stockcero; 2012.
3. Delgado G, Estañol B. El médico imperial antes y después del Imperio. Gac Med Mex. 2012;148(5):487-96.
4. Peña y Reyes ADL. Artículos y discursos. México: La Europea; 1903. p. 57.
5. Henestrosa A. Manuel Peredo. En: Martínez JL (ed). Semblanzas de Académicos: Antiguas, recientes y nuevas. México: FCE, AML; 2004.
6. Anónimo. Distribución de premios del Seminario Conciliar. El Siglo Diez y Nueve. Año VI, lunes 24 de noviembre de 1845. p. 2.
7. Olavarría ED. Poesías líricas mejicanas. Madrid: Aribau y Co.; 1878. p. 72-3.
8. Mercado Noyola F. El barón de Gostkowski, cronista de la época posterior al Segundo Imperio en la Ciudad de México. Tesis para obtener el grado de Maestro en Letras (Letras Mexicanas). México: UNAM; 2011.
9. Peredo M. A Lola. La Ilustración Mexicana. 1852;3(7):183-4.
10. García Cubas A. Nuevas páginas del «Libro de mis recuerdos». El Tiempo. Año XXVIII, núm. 9019, sábado 26 de noviembre de 1910. p. 5-6.
11. Anónimo. Manuel Peredo, médico cirujano. El Correo de México. Tomo I, núm. 12, sábado 14 de septiembre de 1867, p. 4.
12. Anónimo. Editorial. La Colonia Española. Año II, núm. 138, lunes 23 de agosto de 1875, primera plana.
13. Gutiérrez Nájera M. El Dr. Peredo. El Siglo Diez y Nueve. Año 50, martes 21 de octubre de 1890. p. 2-3.
14. Peredo M. Fragmento del Canto XXXIII del Infierno del Dante. El Renacimiento. 1869;1(33):469-70.
15. Alighieri D. The Inferno of Dante Alighieri. 4.<sup>a</sup> ed. Londres: J.M. Dent; 1903. p. 370-7.
16. Claretie J. Art et littérature (Poesie). En: Bonaparte R, Bourgeois L, Claretie J, et al. Le Mexique au début du XXe siècle. Tomo II. París: Ch. Delagrave; 1904. p. 248.
17. Claretie J. Arte y literatura (Poesía). Biblos. 1922;4(182):115.
18. Anónimo. El Renacimiento. 1869;1(1):2.
19. Gutiérrez Nájera M, Rangel Guerra A (ed). Obras, III. Crónicas y artículos sobre teatro, I. (1876-1880). México: UNAM; 1974. p. 13.
20. Peredo M. Revista teatral. El Renacimiento. 1869;1(29):415.
21. Olavarría EA. Carolina Civilí, I. El Renacimiento. 1869;1(31):436-8.
22. Olavarría EA. Carolina Civilí, II. El Renacimiento. 1869;1(32):457-60.
23. Peredo M. Revista teatral. El Renacimiento. 1869;1(34):494-6.
24. Olavarría ED. Reseña histórica del teatro en México. 2.<sup>a</sup> ed. Tomo III. México: La Europea; 1895. p. 66.
25. Altamirano IM. Crónica de la semana. El Renacimiento. 1869;1(32):449-51.
26. Zaid G. Ómnibus de poesía mexicana. 26.<sup>a</sup> ed. México: Siglo XXI Editores; 2005.
27. Lamberti M. Los estudios dantescos en México. En: Bottiglieri N, Colque T. Dante en América Latina. Vol. I. Cassino: Edizioni dell'Università degli studi di Cassino; 2007. p. 545-62.
28. Peña EDL. Messico. En: Bosco U (ed). Enciclopedia Dantesca. Vol. 3. Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana; 1971. p. 917-8.
29. Pesado JJ. Fragmentos de La Divina comedia. El Año Nuevo. 1840:44-59.
30. Núñez E. Dante Alighieri en el Perú. Boletín bibliográfico (Lima). 1964;37(3-4):157-81.
31. Flores MM. Pasionarias. 2.<sup>a</sup> ed. México: Imp. del Comercio de Dublín y Co.; 1882. p. 303-5.
32. Anónimo. Pasionarias. El Siglo Diez y Nueve. Año XXXIII, domingo 22 de marzo de 1874. p. 3.
33. Pesado JJ, Tola DHF (recop). Obra literaria, I, Miscelánea. México: UNAM; 2002.
34. Flores MM. Obras. Tomo II. México: Gobierno del Estado de Puebla; 2001.