

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 5

Septiembre - Octubre 2013

ISSN: 0016-3813

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

# GACETA

En este número:

**Caracterización de la enfermedad de Parkinson en México: estudio ReMePARK**

**El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en las enfermedades cardiovasculares: biología molecular y genética**

**Recursos humanos para la salud en el contexto de la reforma sanitaria en México: formación profesional y mercado laboral**

**La Academia Nacional de Medicina de México (1836-1912)**



**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 5

| Septiembre - Octubre 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. Permyner

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. Permyner

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



**PERMYNER MÉXICO**  
www.permyner.com

© 2013 P. Permyner



www.permyner.com

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

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

Edición impresa en México  
mexico@permyner.com



ISSN: 0016-3813

Ref.: 1146AX135



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 5

Septiembre - Octubre 2013

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

## Contenido

### Editorial

#### El valor de lo subjetivo

Alberto Lifshitz

485

### Artículos originales

#### Efecto de la palidotomía unilateral sobre el P300 en la enfermedad de Parkinson

Daniel Santana, Lizbeth Sandoval, Guadalupe González, Reyes Haro, Ylián Ramírez y Fiacro Jiménez Ponce

486

#### Evolución de los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico tratados con rituximab

José Manuel Pavón-Sánchez y Luz María Sánchez-Sánchez

492

#### Caracterización de la enfermedad de Parkinson en México: estudio ReMePARK

Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante, Minerva López-Ruiz, Ingrid Estrada-Bellmann, Carlos Zuñiga-Ramírez, Elisa Otero-Cerdeira, Azyadeh Camacho-Ordoñez, Paulina González-Latapi, Hugo Morales-Briceño y Daniel Martínez-Ramírez

497

### Artículos de revisión

#### Aspectos generales de la invención pulmonar

José Luis Arreola-Ramírez, Pablo Ernesto Morales-Hernández, Carlos Iván Falcón-Rodríguez y Patricia Segura-Medina

502

#### Utilidad, validez y confiabilidad del ultrasonido en el diagnóstico de la osteoartritis: una revisión crítica

Mara Guinsburg, Lucio Ventura-Ríos, Araceli Bernal, Cristina Hernández-Díaz, Carlos Pineda

509

#### El factor de necrosis tumoral $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) en las enfermedades cardiovasculares: biología molecular y genética

José Manuel Fragoso Lona, Mónica Sierra Martínez, Gilberto Vargas Alarcón, Angélica Barrios Rodas y Julián Ramírez Bello

521

#### Respuesta inmune e inmunopatogénesis en las infecciones con el virus del dengue

María Eugenia Castro-Mussot, Carlos Machain-Williams, María Alba Loroño-Pino y Ma Isabel Salazar

531

### Casos Clínicos

#### Características clínicas e inmunológicas en pacientes pediátricos con coccidioidomicosis del noreste de México

Daniela María Cid Chávez, María Dolores Ruiz Pedraza, Luz María Sánchez Sánchez, Aidé Tamara Staines Boone, Jocelyn Castro Pineda y Gerardo del Carmen Palacios Saucedo

541

#### Fístula trigeminocavernosa. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Jorge Santos Franco, Carlos Sánchez Olivera, Rafael Saavedra Andrade y Miguel Antonio Sandoval Balanzario

548

#### Síndrome de Eagle

Luis Ernesto Balcázar Rincón y Yunis Lourdes Ramírez Alcántara

552

### Artículo de Opinión

#### Recursos humanos para la salud en el contexto de la reforma sanitaria en México: formación profesional y mercado laboral

Gustavo Nigenda, Laura Magaña-Valladares y Doris Verónica Ortega-Altamirano

555

### Artículo Especial

#### Equidad, salud pública y genómica: el reto jurídico, social y biotecnológico en México

Pablo Francisco Oliva-Sánchez, Marcos Jafif-Cojab, Isaac Akkad-Schaffer y Esteban Waliszewski-Zamorano

562

### Historia y Filosofía de la Medicina

#### La Academia Nacional de Medicina de México (1836-1912)

Martha Eugenia Rodríguez Pérez

569

### Artículos de Información Epidemiológica

#### Tendencias de mortalidad y años potenciales de vida perdidos por cáncer de próstata en los 32 estados y en las 7 regiones socioeconómicas de México en el periodo 2000-2010

Juan Jesús Sánchez-Barriga

576

#### Actualización de la epidemiología del micetoma en México. Revisión de 3,933 casos

Rubén López-Martínez, Luis J. Méndez-Tovar, Alexandro Bonifaz, Roberto Arenas, Jorge Mayorga, Oliverio Welsh, Lucio Vera-Cabrera, María del Carmen Padilla-Desgarenes, Cudberto Contreras Pérez, Guadalupe Chávez, Roberto Estrada, Francisca Hernández-Hernández y Patricia Manzano-Gayosso

586



# Gaceta Médica de México

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

Volume 149 - No. 5

September - October 2013

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

## Content

### Editorial

**The importance of subjectivity**

*Alberto Lifshitz*

485

### Original Articles

**Effect of posteroventral pallidotomy on event-related P300 in Parkinson's disease**

*Daniel Santana, Lizbeth Sandoval, Guadalupe González, Reyes Haro, Ylián Ramírez and Fiacro Jiménez Ponce*

486

**Rituximab in pediatric patients with systemic lupus erythematosus**

*José Manuel Pavón-Sánchez and Luz María Sánchez-Sánchez*

492

**Profile characterization of Parkinson's disease in Mexico: ReMePARK study**

*Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante, Minerva López-Ruiz, Ingrid Estrada-Bellmann, Carlos Zuñiga-Ramírez, Elisa Otero-Cerdeira, Azyadeh Camacho-Ordoñez, Paulina González-Latapi, Hugo Morales-Briceño and Daniel Martínez-Ramírez*

497

### Review Articles

**General aspects of pulmonary innervation**

*José Luis Arreola-Ramírez, Pablo Ernesto Morales-Hernández, Carlos Iván Falcón-Rodríguez and Patricia Segura-Medina*

502

**Usefulness, validity, and reliability of ultrasound in the diagnosis of osteoarthritis: a critical review of the literature**

*Mara Guinsburg, Lucio Ventura-Ríos, Araceli Bernal, Cristina Hernández-Díaz, Carlos Pineda*

509

**Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in cardiovascular diseases: molecular biology and genetics**

*José Manuel Fragoso Lona, Mónica Sierra Martínez, Gilberto Vargas Alarcón, Angélica Barrios Rodas and Julián Ramírez Bello*

521

**Immune responses and immunopathogenesis in infections with dengue virus**

*María Eugenia Castro-Mussot, Carlos Machain-Williams, María Alba Loroño-Pino and Ma Isabel Salazar*

531

### Clinical Cases

**Clinical and immunological characteristics in pediatric patients with coccidioidomycosis in northeastern Mexico**

*Daniela María Cid Chávez, María Dolores Ruiz Pedraza, Luz María Sánchez Sánchez, Aidé Tamara Staines Boone, Jocelyn Castro Pineda and Gerardo del Carmen Palacios Saucedo*

541

**Trigeminal-cavernous fistula. Report of a case and review of the literature**

*Jorge Santos Franco\*, Carlos Sánchez Olivera, Rafael Saavedra Andrade and Miguel Antonio Sandoval Balanzario*

548

**Eagle's Syndrome**

*Luis Ernesto Balcázar Rincón and Yunis Lourdes Ramírez Alcántara*

552

### Opinion Article

**Human resources for health in the context of the reform of the health system in Mexico: professional training and labor market**

*Gustavo Nigenda, Laura Magaña-Valladares and Doris Verónica Ortega-Altamirano*

555

### Special Article

**Equity, public health and genomics: the legal, social and biotechnology challenge in México**

*Pablo Francisco Oliva-Sánchez, Marcos Jafif-Cojab, Isaac Akkad-Schaffer and Esteban Waliszewski-Zamorano*

562

### History and Philosophy of Medicine

**The National Academy of Medicine of Mexico (1836-1912)**

*Martha Eugenia Rodríguez Pérez*

569

### Epidemiological Information Articles

**Mortality trends and years of potential life lost from prostate cancer in the 32 states and 7 socioeconomic regions of Mexico, 2000-2010**

*Juan Jesús Sánchez-Barriga*

576

**Update on the epidemiology of mycetoma in Mexico. A review of 3933 cases**

*Rubén López-Martínez, Luis J. Méndez-Tovar, Alexandro Bonifaz, Roberto Arenas, Jorge Mayorga, Oliverio Welsh, Lucio Vera-Cabrera, María del Carmen Padilla-Desgarenes, Cudberto Contreras Pérez, Guadalupe Chávez, Roberto Estrada, Francisca Hernández-Hernández and Patricia Manzano-Gayosso*

586

## El valor de lo subjetivo

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

Con el pensamiento positivista la subjetividad se convirtió en un intruso. Solo lo visible y lo mensurable tienen valor, y hay que diseñar estrategias para no ser engañados por lo subjetivo. La intención de no dejar fuera de control ninguna variable condujo al reduccionismo que ha dominado la ciencia; el fenómeno en estudio se despoja de todo lo superfluo, se afeita, se depila. Se parte de los supuestos de que se puede aislar el objeto de estudio de los sujetos de investigación y sus pensamientos, de que los observadores son independientes y pueden dejar de lado su involucramiento afectivo, que se pueden eliminar los sesgos y las preconcepciones, y que es posible excluir la participación de factores emocionales o actitudinales.

Sin embargo, siempre ha estado claro que no todo es mensurable o que, por lo menos, hay dificultades muy serias para medir cualidades como la empatía, la felicidad, la tristeza, la honestidad, la satisfacción o el compromiso. A partir de este reconocimiento, ocurre un cambio paradigmático en la ciencia, en el que lo subjetivo adquiere una nueva jerarquía, el modelo mecanicista se sustituye por uno probabilístico, las relaciones causales no son directas ni únicas, cada efecto es resultado de muchas causas, incluidos deseos, temores, aprensiones, anhelos, miedos, aspiraciones, prejuicios y creencias. La relación entre causa y efecto

ya no es lineal, sino relativa; ya no caben los enunciados categóricos y se admite que la visión del observador definitivamente influye en el fenómeno.

Si en el terreno de la ciencia misma se reconoce esto y surge la investigación cualitativa, en la medicina clínica lo subjetivo resulta particularmente valioso, pues la relación con el médico suele iniciarse a partir de lo que el enfermo siente. Como secuela del pensamiento positivista se suele recomendar a los médicos no involucrarse afectivamente para no perder objetividad. Sin embargo, parece ser que tal exclusión no solo no es posible, sino que puede llegar a ser un inconveniente en tanto que se pierde sensibilidad, empatía, capacidad para apreciar el sufrimiento ajeno. Por no perder objetividad se puede perder humanidad.

La subjetividad, que siempre ha estado presente en la apreciación de las obras artísticas, se está rejerarquizando tanto para los juicios de valor como para las decisiones. Solo en la medida en que el médico sea sensible a la subjetividad del enfermo, comparta sus alegrías y sufrimientos, sin sobreinvolucrarse, podrá entender mejor lo que le ocurre, sin limitarse a los signos y síntomas propios de la enfermedad, apreciados acaso como fenómenos visibles sin mayor profundización y soslayando la manera en que se perciben, se viven.

### 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

# Efecto de la palidotomía unilateral sobre el P300 en la enfermedad de Parkinson

Daniel Santana<sup>1</sup>, Lizbeth Sandoval<sup>1</sup>, Guadalupe González<sup>1</sup>, Reyes Haro<sup>2</sup>, Ylián Ramírez<sup>1</sup> y Fiacro Jiménez Ponce<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurología y Neurocirugía, Laboratorio de Neurocirugía Experimental, Hospital General de México, México, D.F.;

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Experimental, Clínica de Trastornos del Sueño, Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital General de México, México, D.F.

## Resumen

**Antecedentes:** Los procedimientos ablativos continúan siendo frecuentes en nuestro medio para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson (EP). Pese a que el componente P300 se ha empleado para evaluar la presencia de cambios cognitivos ocasionados por la levodopa y la estimulación cerebral profunda (ECP), se desconocen todavía los efectos resultantes de la palidotomía unilateral. **Material y métodos:** Se compararon la amplitud y latencia del P300 en 10 pacientes con EP sometidos a palidotomía unilateral con y sin tratamiento con levodopa y en 10 controles sanos. Las mediciones a los pacientes se realizaron 6 meses previos y posteriores a la cirugía y solo se efectuaron una vez en los controles, en el transcurso de los 6 meses entre las dos mediciones de comparación de los pacientes. **Resultados:** Se encontraron diferencias estadísticas en la amplitud y latencia del P300 entre el grupo control y los de EP ( $p < 0.001$ ). Por otra parte, no hubo diferencias intragrupal cuando se recurrió al tratamiento con levodopa o a cirugía. **Conclusiones:** La ausencia de cambios estadísticamente significativos a los 6 meses consecutivos a la cirugía indica que no hubo alteraciones cognitivas causadas por la palidotomía ni por efecto de la levodopa. Los resultados obtenidos con P300 en los que se ha valorado la seguridad de procedimientos quirúrgicos en la EP, son equivalentes a los de otros tratamientos, como la ECP.

**PALABRAS CLAVE:** P300. Palidotomía. Enfermedad de Parkinson.

## Abstract

**Background:** Ablative procedures are still frequent for the surgical treatment of Parkinson's disease (PD). Although the P300 component has been used to assess cognitive changes induced by levodopa and deep brain stimulation (DBS), the effects caused by unilateral pallidotomy remain unknown. **Material and methods:** P300 amplitude and latency in 10 PD patients who underwent unilateral pallidotomy with and without levodopa treatment were compared with 10 healthy controls. Measurements in patients were performed 6 months before and after surgery while only once in controls, throughout the 6-month lapse between the comparative measurements performed in patients. **Results:** Statistical differences in P300 amplitude and latency were found between the control and PD groups ( $p < 0.001$ ). On the other hand, there were no differences between the groups with the use of the levodopa treatment or surgery. **Discussion:** Lack of statistically significant results after six months of pallidotomy or treatment with levodopa suggests an absence of cognitive impairment. Our results obtained with P300 in which safety of surgical treatment has been assessed in PD are consistent with those of other procedures, such as DBS. (Gac Med Mex. 2013;149:486-91)

**Corresponding autor:** Fiacro Jiménez Ponce, fiacroj@yahoo.com

**KEY WORDS:** P300. Pallidotomy. Parkinson's disease.

## Correspondencia:

\*Fiacro Jiménez Ponce

Dirección de Investigación

Hospital General de México

Dr. Balmis, 148

Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06726, México, D.F.

E-mail: fiacroj@yahoo.com

Este estudio recibió apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), número de proyecto 115,525, y por el Hospital General de México

Fecha de recepción: 22-02-2013

Fecha de aceptación: 22-03-2013

## Introducción

La palidotomía posteroventral unilateral es un procedimiento neuroquirúrgico seguro y efectivo para el tratamiento de síntomas motores en etapas avanzadas de la EP. En México, los procedimientos ablativos se practican de forma rutinaria para el tratamiento de los síntomas motores, aun cuando el tratamiento de elección suele ser la ECP. Sin embargo, el elevado costo de los equipos, las condiciones necesarias y la experiencia para realizar el procedimiento han hecho difícil la implementación de la ECP en muchas instituciones de salud pública<sup>1</sup>.

El mejoramiento de las funciones motoras, principalmente en el lado contralateral de la lesión, con poca o nula complicación en otras funciones motoras, ha sido el principal resultado de la palidotomía. No obstante, durante mucho tiempo se ha cuestionado la seguridad en términos de complicaciones no motoras, como las funciones mentales, sin que se haya llegado a resultados concluyentes<sup>2,3</sup>. La valoración neuropsicológica es la evaluación más común para determinar si una persona sometida a un procedimiento neuroquirúrgico ha sufrido daño en sus funciones cognitivas. Por otra parte, la evaluación neuropsicológica en los pacientes con EP tiene la gran desventaja de que las pruebas pueden sesgarse por el desempeño motor y este, a su vez, por la efectividad de la medicación que recibe el paciente<sup>3</sup>, lo cual contribuye a variabilidad en los resultados. Para evaluar las funciones cognitivas, en estos casos es recomendable una medición que sea independiente de la respuesta motora y que además no se vea afectada por el uso de los medicamentos. Los potenciales relacionados a eventos (PRE) son una herramienta útil para la valoración de algunas funciones cognitivas fundamentales. El componente más ampliamente utilizado de los PRE es el P300, el cual se obtiene a partir del electroencefalograma (EEG) cuando se presentan dos clases de estímulos (uno en menor proporción que el otro) que se asocian a una tarea, como presionar un botón cada vez que se distingue el estímulo de menor proporción. De esta manera, el estímulo asociado a la tarea se vuelve relevante. Los cambios de voltaje que se observan en el EEG en respuesta al estímulo relevante corresponden a la actividad de las neuronas que participan en el procesamiento de ese estímulo, la cual se observa como una onda positiva alrededor de los 300 ms (P300) después de presentarse el estímulo. La presión del botón no influye en la generación del P300, puesto que se ejecuta después

de que se ha procesado el estímulo relevante. La amplitud (distancia medida en microvoltios [ $\mu$ V] desde la línea base hasta un máximo de alrededor de 300 ms) y la latencia (tiempo en ms en el que se observa el máximo de amplitud) son los parámetros que se consideran como índices de los recursos neuronales y de la velocidad con la que se procesa la información asociada al estímulo relevante, y se relacionan con procesos básicos como la actualización del contexto, la memoria de trabajo y la atención selectiva. El P300 también es sensible a los cambios en la cantidad y función de poblaciones grandes de neuronas, ya que sus generadores, aunque inespecíficos, se encuentran distribuidos formando circuitos en todo el cerebro<sup>4</sup>. El P300 se ha empleado en la EP para evaluar la seguridad de la cirugía, en términos de los posibles cambios cognitivos causados por la ECP<sup>8-11</sup>. Bajo el efecto de esta última, se ha informado disminución en la latencia, sugiriendo mejoramiento en la discriminación y clasificación de la información y poco efecto sobre la amplitud, lo cual significa que se conserva la integridad en las poblaciones de neuronas que participan en la generación del P300. Debido a que en la configuración del P300 participan circuitos corticosubcorticales dependientes de la dopamina, se ha observado un aumento de la amplitud posterior a la administración de levodopa<sup>5,6</sup>.

En cuanto a la palidotomía unilateral, es poco lo que se ha reportado sobre sus efectos en el componente P300; de hecho, solo se han descrito efectos cognitivos evaluados con el P300 de forma aislada en reportes de caso. Por otra parte, dado que aún resta tiempo para que se sustituya completamente por la ECP, consideramos pertinente evaluar los efectos cognitivos de un grupo de pacientes con EP sometidos a palidotomía unilateral, utilizando el P300 como una técnica confiable que se ha empleado en otros estudios, como la ECP, para evaluar los efectos no motores del tratamiento quirúrgico de la EP.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el impacto de la palidotomía posteroventral unilateral y el efecto de la levodopa sobre la amplitud y la latencia del componente P300, como una medida de seguridad del procedimiento en términos de cambios posibles en los procesos cognitivos.

## Material y métodos

### Participantes

Se incluyeron en el estudio 10 pacientes con EP del Servicio de Neurocirugía Funcional, Estereotaxia y



Radiocirugía del Hospital General de México (edad:  $57.7 \pm 10.0$  años, 5 varones y 5 mujeres, y duración de la enfermedad de  $6.6 \pm 2.3$  años) y 10 voluntarios sanos pareados por edad y sexo ( $58.6 \pm 3.4$  años), sin alteraciones psiquiátricas o neurológicas. Los pacientes con EP tuvieron como síntomas predominantes rigidez y bradicinesia con poco temblor. Exhibían así mismo importantes discinesias y fluctuaciones por el efecto de su tratamiento y tenían un lado del cuerpo más afectado que el otro. Su puntuación en la escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS) fue de  $30.9 \pm 8.7$ , y la calificación en la escala Hoehn & Yahr sin tratamiento se encontró entre III-IV. Ninguno de los pacientes mostró lesiones previas, de acuerdo con la resonancia magnética (RM), misma que se utilizó para la planeación de la cirugía. Todos los participantes tuvieron desempeño normal en la escala Mini-mental ( $\leq 28 \pm 2$ ).

El protocolo de investigación fue aprobado por los comités de investigación y de ética del Hospital General de México, y todos los participantes firmaron la carta correspondiente de consentimiento informado. En todos los casos de EP se realizó la palidotomía unilateral en el lado contralateral al lado más afectado mediante un equipo de radiofrecuencia N50 (Inomed, Alemania), siguiendo el procedimiento estándar. El sitio de la lesión se confirmó con RM 3 meses posteriores a la cirugía. Se realizaron seis ablaciones en el lado derecho del cerebro de los pacientes, y las cuatro restantes en el lado izquierdo.

El P300 se registró en dos sesiones separadas (que sumaron un total de cuatro por paciente) 2 semanas antes de la cirugía y 6 meses después en el caso de los pacientes con EP, y una sola medición en el transcurso de los 6 meses entre las dos mediciones para el grupo de comparación. El tratamiento para la EP se consideró equivalente a la dosis de levodopa, ya que no fue parte de los objetivos del estudio evaluar el efecto individual de cada grupo de medicamentos, en virtud de que los tratamientos no fueron homogéneos.

### **Registro del P300**

Los pacientes acudieron por la mañana bajo el efecto de su tratamiento para la EP, o bien con un mínimo de 12 h posteriores a la última toma del medicamento, lo cual permitió definir las condiciones con y sin efecto de la levodopa. Los controles acudieron con su tratamiento habitual, si lo había. Las sesiones con o sin levodopa se realizaron con 1 o 2 días de diferencia y se contrabalancearon entre los participantes.

Se registró el electroencefalograma mediante 19 electrodos monopolares de Ag/AgCl dispuestos de acuerdo con el sistema 10-20 (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2, Fz, Cz y Pz). Adicionalmente, se colocaron dos electrodos bipolares en el borde superior y en el canto exterior del ojo izquierdo para monitorear los movimientos oculares. Todos los electrodos se mantuvieron con impedancias inferiores a 10 k $\Omega$  y se referenciaron a ambos lóbulos auriculares, utilizándose un electrodo frontocentral como tierra. Se emplearon amplificadores Synamps y el programa Neuroscan (Neuroscan Inc, El Paso, USA) para la adquisición y la edición del EEG y la obtención de los P300s. La señal amplificada se filtró entre 0.1-30 Hz, con 500 de ganancia y una tasa de muestreo de 1 kHz.

### **Estímulos y procedimiento**

Los PRE se generaron mediante estímulos auditivos en un orden semialeatorio que consistió en 400 tonos puros de 1,000 y 2,000 Hz, en una proporción de 80:20. Para evitar habituación, los tonos se presentaron a intervalos de 800-1,300 ms mediante audífonos de forma binaural a 60 dB SPL con duración de 100 ms (10 ms de subida/bajada y 80 ms *plateau*). Los participantes estuvieron sentados en una silla cómoda, en un sitio bien iluminado y ventilado, con poco ruido. Al frente tenían una pantalla de computadora que mostraba un punto de fijación visual en el centro para evitar distracciones y movimientos oculares. En una sesión de práctica de unos minutos, se familiarizó a los participantes con la prueba, que consistió en presionar un botón cada vez que escuchaban el tono de 2,000 Hz, el cual, si se presentaba en menor proporción, se consideraba relevante o infrecuente, al tiempo que debían ignorar el tono más frecuente o estándar. A continuación se registró el EEG de los 400 tonos, mientras los participantes respondían solo a los tonos infrecuentes.

### **Análisis de datos y análisis estadístico**

El EEG se dividió en segmentos de 100 ms antes de cada estímulo y 900 ms después de este. Todos los segmentos con  $\pm 50 \mu\text{V}$  se eliminaron mediante inspección visual y con un algoritmo. Los estímulos correspondientes a cada tipo se agruparon en frecuentes e infrecuentes; se corrigieron a línea base utilizando los 100 ms previos al estímulo, y los 25 primeros segmentos libres de artefactos se promediaron para cada

Tabla 1. Amplitud y latencia del P300 en los participantes

		Media	Desviación típica	Error típico
Latencia (ms)	Control	389	24.1	8.5
	Pre sin L-DOPA	323	48.4	17.1
	Pre con L-DOPA	335	59.9	21.2
	Post sin L-DOPA	398	46.9	16.6
	Post con L-DOPA	372	67.9	24.0
Amplitud ( $\mu$ V)	Control	9.9	1.6	0.6
	Pre sin L-DOPA	5.1	2.5	0.9
	Pre con L-DOPA	6.6	2.6	0.9
	Post sin L-DOPA	3.9	2.5	0.9
	Post con L-DOPA	3.7	2.1	0.7

condición a fin de obtener los PRE. El P300 se identificó únicamente en el PRE correspondiente a los tonos infrecuentes de 2,000 Hz, como el pico más positivo en una ventana de análisis entre los 300-500 ms. La amplitud se midió en  $\mu$ V y la latencia, en ms del electrodo Pz, el cual mostró la mayor respuesta de acuerdo con las condiciones sugeridas para este tipo de prueba<sup>7</sup>.

La información se procesó con el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales SPSS versión 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías para hacer comparaciones intragrupal de la intervención (amplitud y latencia del P300) previa y posterior a la cirugía, por efecto de la levodopa, con y sin tratamiento, y a nivel intergrupar contra el grupo control, utilizando los mismos factores. Se consideró un nivel de significancia  $\alpha$  de 0.05.

## Resultados

Ninguno de los pacientes con EP sufrió complicaciones derivadas de la cirugía.

Debido a que el P300 no fue detectable en dos casos, las comparaciones se realizaron con los ocho participantes restantes y se eliminaron dos controles para equilibrar el análisis.

En la tabla 1 se muestran las medias, las desviaciones y los errores estándar de la amplitud y latencia de cada grupo. El ANOVA intragrupal no mostró ningún efecto significativo importante o de interacción para las condiciones previas y posteriores a la cirugía, ni en sus dos niveles con y sin levodopa. Solo fueron

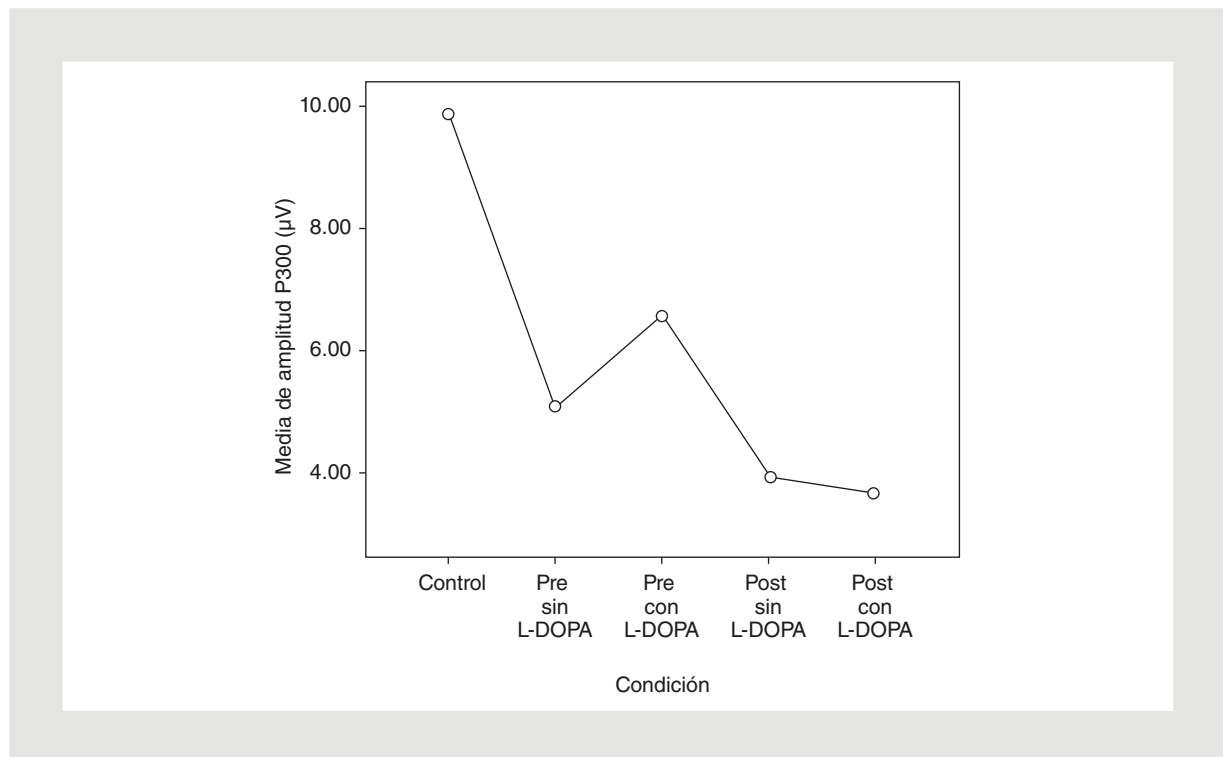
significativas las amplitudes al comparar el grupo de controles sanos contra el grupo de EP en todas las condiciones F (4.35 = 9,875;  $p < 0.000$ ). El análisis *post hoc* de Tukey mostró que las diferencias se dieron en todas las condiciones: control *versus* previo (Pre) a cirugía con levodopa (L-DOPA) ( $p < 0.002$ ), Pre sin L-DOPA ( $p < 0.005$ ), posterior (Post) con L-DOPA ( $p < 0.000$ ), Post sin L-DOPA ( $p < 0.000$ ).

La figura 1 muestra las diferencias en las amplitudes del P300 en los controles y en los pacientes con EP.

## Discusión

En el presente estudio se evaluó el efecto de la palidotomía unilateral sobre un índice de procesamiento cognitivo que es independiente de la actividad motora, así como del posible sesgo por el efecto de la medicación y de la interpretación en pruebas tradicionalmente usadas en la valoración del estado mental y cognitivo en pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos.

Cuando una persona es candidata a tratamiento quirúrgico en caso de EP, la respuesta hacia su tratamiento con L-DOPA u otros medicamentos ya no resulta totalmente efectiva en muchas instancias. En nuestro estudio, esto se vio reflejado desde antes de la cirugía en la amplitud y latencia del P300 (Tabla 1). En estados iniciales de la enfermedad se han efectuado incrementos en la amplitud de este componente, que han sido reportados en pacientes con EP<sup>12-14</sup>. Nosotros no observamos cambios entre las condiciones con y sin medicamento, posiblemente a causa del



**Figura 1.** Valores de la amplitud en  $\mu\text{V}$  con y sin levodopa (L-DOPA) Pre y Post a la cirugía.

estado avanzado en que se encontraban los pacientes (escala H-Y, III y IV) y debido al poco efecto resultante de la menor efectividad farmacológica sobre el P300. Esta condición se mantuvo sin cambios posteriormente a la cirugía, si bien hubo una ligera tendencia que la amplitud y la latencia se incrementaran (Fig. 1). El aumento en la amplitud puede significar un incremento en la cantidad de recursos empleados para clasificar y procesar los estímulos<sup>15</sup> y, como se mencionó, esto quizá fue ocasionado antes bien por el efecto fluctuante de los medicamentos.

El sutil aumento en la latencia del P300 se puede explicar de manera distinta. Un aumento de latencia significa dificultad para procesar la información, lo cual implica un deterioro en la velocidad con la que se realiza este tipo de procesos<sup>15</sup>. Aun cuando esta tendencia no fue significativa, requiere de una observación más minuciosa para descartarse o confirmarse en un seguimiento a largo plazo. Esta tendencia es contraria a la observada por Kovacs, et al. (2008) en pacientes con ECP que reportaron mejoría, aunque sin alcanzar significancia estadística.

En otros estudios en pacientes con ECP, como el de Gerschlager, et al. (2001), se evaluaron otros componentes que se generan junto con el P300 dentro de las mismas condiciones experimentales. Cada uno

de estos componentes refleja diferentes estados de procesamiento, desde la percepción del estímulo dado por los primeros componentes N100 y P100, seguido de los componentes N200 y P200 relacionados con la clasificación de los estímulos por sus características sensoriales, hasta llegar al P300, que se genera solo cuando el estímulo tiene atributos cognitivos. Se ha reportado que el N200 y el P300 están relacionados y forman un complejo.

En el presente estudio ninguno de los componentes tuvo modificaciones y solo se observó una mejoría en los tiempos de reacción en la tarea para generar el P300. Sin embargo, este hallazgo nos remite al análisis de la contraparte motora de la prueba, la cual es independiente de la generación del P300. En todo caso se ha propuesto que los cambios en los componentes anteriores al P300 son producto más bien del envejecimiento que de un deterioro cognitivo<sup>12,13</sup>.

Naskar, et al. (2010) tampoco encontraron cambios en el P300 con y sin la ECP bilateral del núcleo subtalámico (NST). Sin embargo, detectaron un incremento en la latencia del N100, sin influencia sobre el P300. En este y en los otros estudios con ECP no se vieron afectados los parámetros del P300, sugiriendo estabilidad de las estructuras estimuladas, las cuales también participan en la generación del P300<sup>16-20</sup>.

Nuestra conclusión sobre la palidotomía unilateral fue la misma en cuanto a si la cirugía causa deterioro o no: mostramos evidencia de que, transcurridos 6 meses, no se presentaron alteraciones en el procesamiento de la información dada por los cambios en los valores del componente P300. Resta igualmente observar la estabilidad de estos resultados a largo plazo.

## Bibliografía

1. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. Movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(Suppl):3.
2. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement disorder society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;15:2129-70.
3. Smeding HM, Esselink RA, Schmand B, et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD. A comparison of neuropsychological effects. *J Neurol.* 2005;252(2):176-82.
4. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Kubori T, Udaka F. Auditory event-related potential in Parkinson's disease: prominent correlation with attention. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:394-8.
5. Chen KJ, Lin RT, Liu CK, Tai CT, Lai CL. Relationship between event-related potentials and frontal-subcortical dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12:453-8.
6. Morita K, Shoji H, Yamamoto H, et al. Characteristics of cognitive function in patients with Parkinson's disease: a comparison with healthy subjects. *Int Congr Ser.* 2005;1278:344-7.
7. Polich J, Alexander JE, Bauer LO, et al. P300 topography of amplitude/latency correlations. *Brain Topogr.* 1997;9(4):275-82.
8. Naskar S, Sood SK, Goyal V. Effect of acute deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on auditory event-related potentials in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:256-60.
9. Kovacs N, Balas I, Kellenyi L, et al. The impact of bilateral subthalamic deep brain stimulation on long-latency even-related potentials. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14:476-80.
10. Gerschlagher W, Bloem BR, Alexh F, Lang W, Deecke L, Cunnington R. Bilateral subthalamic nucleus stimulation does not improve prolonged P300 latencies in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001;248:285-9.
11. Kok A. Age-related changes in involuntary and voluntary attention as reflected in components of the even-related potential (ERP). *Biol Psychol.* 2000;54:107-43.
12. Czigler I, Csibra G, Ambro A. Aging, stimulus identification and the effect of probability: an event-related potential study. *Biol Psychol.* 1996;46:27-40.
13. Wang L, Kuroiwa Y, Kamitani T. Visual event-related potential changes at two different tasks in nondemented Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1999;164(2):139-47.
14. Polich J. Clinical applications of the P300 event-related brain potential. *Phys Med Rehab Clin N Am.* 2004;15:133-61.
15. Rektor I, Bares M, Kanovsky P, et al. Cognitive potentials in the basal ganglia-frontocortical circuits. An intracerebral recording study. *Exp Brain Res.* 2004;158:289-301.
16. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P300a and P300b. *Clin Neurophysiol.* 2007;118:2128-48.
17. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986;9:357-81.
18. Graybiel AM. The basal ganglia and cognitive pattern generators. *Schizophr Bull.* 1997;23(3):459-69.
19. Joel DJ. Open interconnected model of basal ganglia-thalamocortical circuitry and its relevance to clinical syndrome of Huntington's disease. *Mov Disord.* 2001;16(3):407-23.
20. Middleton F, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev.* 2000;31:236-50.

# Evolución de los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico tratados con rituximab

José Manuel Pavón-Sánchez y Luz María Sánchez-Sánchez\*

Servicio de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) N.º 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Monterrey, N.L.

## Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) en pediatría representa una enfermedad autoinmune agresiva y tiene una presentación más grave que en el adulto. Recientemente se empezó a utilizar la terapia biológica con anti-CD20 (rituximab) en niños con LES que no responden a la terapia convencional. El objetivo de este trabajo es evaluar la respuesta clínica en pacientes pediátricos con LES que recibieron tratamiento con rituximab en una unidad de tercer nivel. **Resultados:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico. Se incluyeron ocho pacientes pediátricos con LES que recibieron tratamiento con rituximab. Predominó el sexo femenino en seis. La edad al diagnóstico fue  $11.3 \pm 1.03$  años. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de  $4.12 \pm 1.01$  meses, y el inicio de tratamiento con rituximab a los  $20.7 \pm 6.2$  meses después del diagnóstico. Los criterios diagnósticos predominantes fueron el eritema malar, la enfermedad hematológica, artritis y enfermedad renal. El 62.5% de los pacientes tenían anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. El índice de actividad de lupus (MEX-SLEDAI) previo a tratamiento de rituximab fue de  $16.25 \pm 6.18$  puntos, y posterior fue de  $11.63 \pm 6.8$ . Cuatro pacientes fallecieron, con un índice de actividad lúpica previo al tratamiento de  $23 \pm 1.7$ , y los que sobrevivieron un puntaje de  $12.2 \pm 3.2$  ( $p = 0.002$ ). Posterior al tratamiento con rituximab los pacientes que fallecieron tenían un índice de actividad de  $176 \pm 8.5$ , y los que sobrevivieron presentaban un índice de  $8 \pm 2.1$  ( $p = 0.038$ ). En los estudios de laboratorio solo hubo significancia estadística en los niveles de C3 y C4, que se incrementaron con el tratamiento ( $p = 0.048$  y  $0.032$ ). **Conclusiones:** El rituximab disminuye el índice de actividad lúpica e incrementa los niveles de complemento en niños con LES que no respondieron a terapia convencional.

**PALABRAS CLAVE:** Lupus eritematoso sistémico. Rituximab. Índice de actividad lúpica.

## Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that is more severe in pediatric population than in adults. Biological therapy with anti-CD20 (rituximab) in children with SLE was begun to use only a few years ago, in patients that do not respond to conventional therapy. The aim of this study is to determine the clinical response in pediatric patients with SLE that received treatment with rituximab in a third level hospital. **Results:** Eight pediatric patients with SLE treated with rituximab were included. Female gender predominated with six (75%). The age at diagnosis of SLE was a mean of  $11.3 \pm 1.03$  years. The mean time between the onset of symptoms and diagnosis was  $4.12 \pm 1.01$  months, and the application of rituximab was  $20.7 \pm 6.2$  months after diagnosis. The most common diagnostic criteria were: malar erythema, hematologic disease, arthritis and kidney disease. Positive ANA title was found in 62.5% of the patients. The clinical activity index MEX-SLEDAI before rituximab was  $11.63 \pm 6.8$  points. Four patients (50%) died, they had activity index before rituximab of  $23 \pm 1.7$  and the survivors of  $12.2 \pm 3.2$  ( $p = 0.002$ ). After treatment with rituximab the patients that died had  $176 \pm 8.5$  points and the survivors  $8 \pm 2.1$  ( $p = 0.038$ ). In laboratory findings, only C3 and C4 had a significant change after treatment ( $p = 0.048$  and  $0.032$ ). **Conclusions:** Rituximab reduces lupus activity index and increases complement levels in children with LES that don't respond to conventional therapy (Gac Med Mex. 2013;149:492-6)

**Corresponding autor:** Luz María Sánchez Sánchez, luzsanchez68@hotmail.com

**KEY WORDS:** Systemic lupus erythematosus. Rituximab. Clinical activity index of SLE.

### Correspondencia:

\*Luz María Sánchez Sánchez  
Avda. Lincoln y Gonzalitos, s/n  
Col. Morelos, C.P. 64180, Monterrey, N.L.  
E-mail: luzsanchez68@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 09-03-2013

Fecha de aceptación: 12-03-2013

## Introducción

El LES es una enfermedad autoinmune y multisistémica que afecta principalmente a mujeres jóvenes; sin embargo, suele tener una expresión clínica más agresiva en los niños que en los adultos, por lo que a esta edad requiere de un diagnóstico y tratamiento oportuno. Se estima que un 10-20% de los casos de LES debuta en edad pediátrica. Ha habido avances importantes en el arsenal terapéutico para esta enfermedad; no obstante, hoy en día la piedra angular para el tratamiento sigue siendo el uso de esteroides e inmunosupresores<sup>1,4</sup>.

Cuando el manejo convencional no da los resultados esperados o existe riesgo importante para la vida, sea por falta de respuesta o efectos adversos no deseados, se recurre al uso de tratamiento no convencional, tal como la terapia biológica blanco. La información disponible del uso de rituximab en pacientes pediátricos en el mundo es limitada, no hay precedentes de un estudio en México en el que se valore la evolución de los pacientes pediátricos con lupus que son tratados con rituximab<sup>6-10</sup>.

En el presente estudio se agregó rituximab a pacientes que habían tenido una evolución clínica desfavorable con el tratamiento convencional. El objetivo fue evaluar la evolución de los pacientes pediátricos con LES que recibieron rituximab.

## Material y métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes que fueron diagnosticados con LES antes de los 16 años de edad, en el periodo comprendido entre 2008-2012, que fueron tratados con rituximab en la UMAE 25 de Monterrey, N.L. Se excluyeron aquellos que fallecieron antes de 4 semanas a la administración de rituximab. Se revisaron ocho expedientes clínicos de pacientes que fueron diagnosticados con LES antes de los 16 años de edad durante los años 2008-2012 en la UMAE 25 de Monterrey, N.L. y que recibieron o reciben rituximab como parte de su tratamiento.

En una hoja de recolección de datos se recabó la siguiente información: edad al momento del diagnóstico, sexo, datos clínicos o criterios de LES según la Academia Americana de Reumatología que permitieron el diagnóstico, tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento con rituximab, tratamientos previos o coadyuvantes. Se determinó el puntaje del índice de actividad de la enfermedad de MEX-SLEDAI y resultados de laboratorio antes y después del rituximab.

Mediante estadística descriptiva se analizaron los datos clínicos y demográficos de los pacientes pediátricos con LES. El antes y después del tratamiento con rituximab se analizó con prueba de Wilcoxon y T de Student para medias en muestras relacionadas, considerando significancia estadística  $p < 0.05$ . Este estudio no requirió de patrocinio externo, por lo que no hay conflictos de interés.

## Resultados

Se incluyeron ocho pacientes, de los cuales dos (25%) de sexo masculino y seis (75%) femenino. La edad al momento del diagnóstico de LES fue de  $11.3 \pm 1.03$  años. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de  $4.12 \pm 1.01$  meses, y el inicio de tratamiento con rituximab fue  $20.7 \pm 6.2$  meses después del diagnóstico. Los tratamientos previos fueron: 8 (100%) recibieron ciclofosfamida y prednisona, 7 (87%) azatioprina, 3 (37.5%) ácido micofenólico, 2 (25%) cloroquina, 1 (12%) recibió inmunoglobulina intravenosa y otro (12%) metotrexato. En cuanto a los criterios diagnósticos de lupus del Colegio Americano de Reumatología, 6 pacientes (75%) presentaron eritema malar, 6 (75%) enfermedad hematológica, 5 pacientes (62.5%) tenían anticuerpos antinucleares positivos, 5 pacientes (62.5%) presentaban artritis y la enfermedad renal se presentó en el mismo número de pacientes, las úlceras orales se encontraron en 3 (37.5%), en 2 pacientes (25%) hubo enfermedad neurológica, y en el mismo número se reportó fotosensibilidad y serositis. El anticuerpo antifosfolípido fue positivo en un paciente (12.5%) y ninguno presentó erupción discoide (Tabla 1).

De acuerdo con la farmacodinamia del rituximab, las variables clínicas y de laboratorio posterior al tratamiento fueron valoradas después de 4 semanas o más de su aplicación. El índice de actividad de lupus MEX-SLEDAI, previo a tratamiento de rituximab, fue de  $16.25 \pm 6.18$  puntos, y posterior al tratamiento con rituximab fue de  $11.63 \pm 6.8$  puntos (Tabla 2).

Cuatro pacientes (50%) fallecieron, los cuales tenían un índice de actividad lúpica previo al tratamiento con rituximab de  $23 \pm 1.7$ , y los que sobrevivieron tenían un puntaje de  $12.2 \pm 3.2$  ( $p = 0.002$ ). Posterior al tratamiento con rituximab los pacientes que fallecieron tenían un índice de actividad de  $17.6 \pm 8.5$ , y los que sobrevivieron presentaban un índice de  $8 \pm 2.1$  ( $p = 0.038$ ). No hubo diferencia significativa en cuanto a la edad y al género de los pacientes que fallecieron comparado con los que sobrevivieron. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de LES fue

**Tabla 1. Características clínicas de ocho pacientes pediátricos con diagnóstico de LES tratados con rituximab en el Hospital de Especialidades n.º 25 del IMSS en Monterrey, N.L.**

Sexo	
– Masculino	2 (25%)
– Femenino	6 (75%)
Edad al diagnóstico (años)	11.3 ± 1.03
Tiempo de evolución al diagnóstico (meses)	4.1 ± 1.01
Tiempo de evolución al inicio de rituximab (meses)	20.7 ± 6.2
Tratamiento previo	
– Ciclofosfamida	8 (100%)
– Prednisona	8 (100%)
– Azatioprina	7 (87%)
– Acido micofenólico	3 (37%)
– Cloroquina	2 (25%)
– Inmunoglobulina	1 (12%)
– Metotrexato	1 (12%)
Defunciones	4 (50%)

Los valores corresponden al número de pacientes (porcentaje) o a la media ± la desviación estándar.

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.

de 1.5 ± 0.5 meses en los niños que fallecieron y de 6.75 ± 4.3 meses en los que siguen vivos ( $p = 0.054$ ). El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la aplicación de rituximab fue de 22.7 ± 11 meses en los que fallecieron *versus* 18.5 ± 7.2 en los que sobrevivieron ( $p = 0.848$ ).

Se compararon los resultados de laboratorio de esta serie de casos antes y después de la aplicación de rituximab, en los que se observó mejoría de la cuenta plaquetaria previa, fueron de 104,697 ± 46,600 vs 189,037 ± 86,000 mm<sup>3</sup> ( $p = 0.395$ ), aumento del complemento C3 previo fue de 44.3 ± 22.9 previo vs 78.1 ± 26.7 mg/dl ( $p = 0.048$ ), el complemento C4 previo fue de 10.7 ± 12.8 vs 17.7 ± 12.7 mg/dl ( $p = 0.032$ ), la proteinuria previa fue de 12.3 ± 5.1 vs 1.3 ± 2.2 g de proteína en orina de 24 h ( $p = 0.567$ ), y la hematuria previa fue de 4.3 ± 1.4 vs 1.1 ± 0.7 eritrocitos por campo ( $p = 0.012$ ) (Tabla 3).

## Discusión

El LES grave es el que se presenta en los niños y adolescentes con enfermedad renal o neurológica importante y requieren de un abordaje terapéutico más agresivo. La presencia de autoanticuerpos, los cuales forman depósitos a nivel glomerular, serosas, piel y otros órganos blanco produciendo daño, es una indicación para el uso de rituximab en pacientes con LES. Otra alternativa

**Tabla 2. Índice de actividad de lupus (MEX-SLEDAI) antes y después de 4 semanas de tratamiento con rituximab en ocho pacientes pediátricos con diagnóstico de LES en el Hospital de Especialidades n.º 25 del IMSS en Monterrey, N.L.**

Paciente n.º	Índice antes	Índice después	p
1	12	8	
2	12	6	
3	21	19	
4	24	9	
5	15	11	
6	24	25	
7	7	6	
8	15	9	
Total	16.2 ± 6.1	11.6 ± 6.8	0.030

Los valores corresponden al n.º de paciente, al valor en puntos o a la media ± la desviación estándar.

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.

terapéutica para eliminación de inmunocomplejos es el uso de plasmaféresis. En este estudio se valoró el efecto de la terapia anti-CD20 en pacientes que no respondieron al tratamiento convencional, el cual consiste en pulsos mensuales de ciclofosfamida, con lo que se logra una reducción importante de la afectación renal. Se ha reportado que los pacientes que padecen esta última tienen peor pronóstico, sin embargo en esta serie de casos la enfermedad renal no fue la presentación más frecuente ni se encontró que dicha presentación tuviera una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron<sup>11,12</sup>.

El índice MEX-SLEDAI es una escala útil y adaptada para su uso clínico en la mayoría de los centros médicos de México para la medición de actividad del LES; en dicha escala, cuando el puntaje es igual o mayor de 7 se considera como LES activo. Esta escala está validada en pacientes adultos mexicanos, y hasta el momento no hay una escala validada en pacientes pediátricos que padecen esta enfermedad en México. En este estudio se observó que el promedio de puntaje de actividad previo al tratamiento con rituximab fue de 16 puntos, lo cual habla de una enfermedad grave, y posteriormente disminuye a once puntos, con una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, este puntaje traduce que aún hay actividad clínica, y solo dos pacientes lograron una remisión en la actividad lúpica con puntajes menores de 7<sup>13-16</sup>.

**Tabla 3. Resultados de laboratorio antes y después del tratamiento con rituximab en niños con diagnóstico de LES del Hospital de Especialidades n.º 25 del IMSS en Monterrey, N.L.**

Variable	Antes	Después	p
Linfocitos (mm <sup>3</sup> )	510 ± 373	708 ± 605	0.392
Plaquetas (k/μl)	104.6 ± 46.6	189 ± 86	0.395
Hemoglobina (g/dl)	9.34 ± 2.2	9.68 ± 1.7	0.530
C3 (mg/dl)	44.3 ± 22.9	78.1 ± 26.7	0.048
C4 (mg/dl)	10.7 ± 12.8	17.6 ± 12.7	0.032
Proteinuria (g/24 h)	2.3 ± 5.1	1.2 ± 2.2	0.567
N.º de eritrocitos por campo	4.2 ± 1.4	1.1 ± 0.7	0.012
Depuración de creatinina*	95.4 ± 62.5	94.6 ± 61.7	0.973

\*ml/min por cada 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal; los valores corresponden a la media ± la desviación estándar.  
IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo de LES en los pacientes incluidos en este estudio fue de 4.1 meses, lo cual se encuentra de acuerdo con lo reportado en la literatura de 4-8 meses. En una cohorte de 256 pacientes realizada en Toronto se reportó al momento del diagnóstico la presencia de artritis y *rash* malar en el 60%, nefritis en un 37%, serositis en un 20-30% y la afección neurológica entre un 5-30%; en el presente estudio predominó el eritema malar y la enfermedad hematológica en el 75%, seguido por la artritis y la enfermedad renal en el 60%, las úlceras orales se presentaron en menos de la mitad de los casos, la afección neurológica, fotosensibilidad y serositis en una cuarta parte de los pacientes, por lo que en los pacientes estudiados se observó una presentación clínica similar que lo reportado en la literatura<sup>1,6,17</sup>.

En relación con los ANA, son positivos en más del 95%, tal como en un estudio uruguayo de 18 niños se reporta 94% de ANA positivo. En la presente investigación se observó 62% de positividad para ANA, y esto es menor a lo esperado; es posible que en esto haya influido el tamaño de la muestra estudiada o bien problemas relacionados con la toma de la muestra de laboratorio, de los reactivos utilizados, de la experiencia del laboratorio y de las limitaciones técnicas particulares de cada hospital. Los ocho pacientes cumplieron con los criterios diagnósticos de LES y de otros parámetros bioquímicos que apoyaron el diagnóstico. En el 5% de los pacientes con ANA negativos, el estudio de anti-ADN de doble cadena resulta de utilidad para el diagnóstico de pacientes con anticuerpos antinucleares negativos; lamentablemente este no se realiza de rutina<sup>10-17</sup>.

La presencia de linfopenia suele encontrarse entre el 20-40% de los casos de lupus. En el presente estudio se encontró linfopenia en los ocho pacientes; al realizar el análisis estadístico no hubo diferencia antes y después de rituximab en la cuenta absoluta de linfocitos, pero se observó un discreto aumento de linfocitos, los cuales, a pesar de dicho incremento, persistieron en rangos linfopénicos. Esto es contrario a lo esperado tras la aplicación de rituximab, el cual disminuye el conteo linfocitario; en el presente estudio los cambios fueron leves y ninguno logró tener linfocitos normales; por otro lado, también se esperaba que al remitir la actividad lúpica se observara un incremento en la cuenta de linfocitos totales, pero no hubo cambio tampoco en este sentido. La trombocitopenia se presenta de forma inicial en un 15% de los pacientes, la cual a lo largo de la evolución llega hasta en el 40% de los pacientes. La trombocitopenia se le atribuye a la actividad de autoanticuerpos, los cuales disminuyen al eliminarse los linfocitos B posterior a la terapia con rituximab, por lo que en estudios previos se ha observado una mejoría significativa en los recuentos plaquetarios por la terapia biológica blanco. En el presente estudio se documentó un incremento en el recuento plaquetario de los pacientes pediátricos tratados con rituximab, incluso llegaron a valores normales, pero no se observó diferencia posiblemente por el número de pacientes. La anemia del paciente con actividad lúpica es característicamente hemolítica. El 15% de los pacientes pediátricos con LES debutan con anemia hemolítica, y hasta un 40% pueden presentarla a lo largo de la evolución; se observó, en la presente serie, que los niveles de hemoglobina se mantuvieron sin



cambio importante y no hubo descenso de la hemoglobina sugestivo de actividad hemolítica, pero todos los pacientes presentaron anemia. No se documentó anemia hemolítica en ningún paciente durante las 4 semanas posteriores a la infusión de rituximab, solo se documentó actividad hemolítica en el seguimiento de un paciente a la semana 12 de haber terminado la infusión de rituximab; la literatura reporta que aunque tengan Coombs positivo solo el 15% desarrollan hemólisis, lo cual es compatible con lo observado con dicho paciente de la presente serie, y la actividad hemolítica fue atribuida a reactivación de la enfermedad. En lo que respecta a la activación del complemento, este es un indicador sólido de actividad de la enfermedad, y se encontró diferencia significativa en los niveles de C3 y C4 antes y después del tratamiento con rituximab, lo cual es compatible con lo reportado en la literatura internacional. En el examen de la orina hubo descenso de la proteinuria pero sin diferencia estadística, mientras que la eritrocituria sí tuvo impacto estadístico, con lo que podríamos inferir que hay mejoría del daño renal. Lo ideal en este caso es contar con mediciones de linfocitos CD+19 antes y después del tratamiento biológico anti-CD20, lo cual nos daría una visión más objetiva sobre la respuesta y así predecir qué pacientes se verían más beneficiados con la terapia biológica blanco, debido a que dicho precursor linfocítico da un indicador del blanco a tratar, sin embargo no se realiza de forma rutinaria<sup>18-21</sup>.

La mortalidad en el LES grave de pacientes pediátricos sigue siendo alta; en algunos estudios se refiere hasta del 63%. La mortalidad en esta serie fue del 50%, la cual es similar a la reportada en series de 2006; en estudios más recientes se ha reportado una disminución de la mortalidad del paciente con LES, la cual es menor del 11%, pero, al realizarse este estudio en un centro de referencia, los pacientes observados expresaban un estadio de mayor gravedad. Se observó que los pacientes que fallecieron tuvieron un mayor puntaje MEX-SLEDAI previo y después al tratamiento en comparativa con los que sobrevivieron con una diferencia significativa, lo que sugiere que eran pacientes con una expresión más grave. Existe la posibilidad de que exista una relación entre el puntaje del índice de actividad con la probabilidad de fallecer, sin embargo para ello se ha diseñado otro tipo de escalas<sup>12-13</sup>.

## Conclusión

Los resultados del presente estudio muestran que con el tratamiento con rituximab ocurre una reducción

del índice de actividad de lupus, normalización de los niveles de C3 y C4 y reducción de la hematuria en pacientes pediátricos con lupus grave que no respondieron al tratamiento convencional. Además, se observó en estos pacientes incremento en la cuenta plaquetaria y disminución de la proteinuria. Estos resultados sugieren que la terapia biológica blanco con rituximab puede ser una alternativa efectiva en pacientes pediátricos con LES que no responden a la terapia convencional con esteroides e inmunosupresores. No obstante, se requiere la realización de estudios prospectivos con mayor número de pacientes, y sobre todo ensayos clínicos controlados, para poder contar con conclusiones definitivas al respecto.

## Bibliografía

1. Blancas L, Guevara M, Espinosa F. Lupus eritematoso sistémico en niños. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2009;19(1):6-9.
2. Silverman E, Eddy A. Systemic Lupus Erythematosus. En *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Cassidy JT, Petty RE (Eds.), Elsevier Saunders., 6.ª ed., Philadelphia, EUA, 2011, p. 315-43.
3. Escobar-Picasso E, Espinosa-Huerta E, Moreira-Ríos M. Tratado de Pediatría. El niño enfermo. 1.ª ed. México, D.F.: Manual Moderno, 2006. p. 1313-9.
4. Davila L, Ranganathan P. Pharmacogenetics: implication for therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011(7):537-50.
5. Willems M, Haddad E, Niaudet P. Rituximab Therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2006;148:623-7.
6. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008;152(4):152-550.
7. Schmutz M, Revel-Vilk S, Hiraki L, Rand ML, Blanchette VS, Silverman ED. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2003;143:666-9.
8. Ortega-Álvarez SM, Rubio-Pérez N, Yáñez-Pérez IV. Lupus neuropsiquiátrico en edad pediátrica. *Medicina Universitaria*. 2010;12(47):125-30.
9. Ravelli A, Ballardini G, Viola S, Villa I, Ruperto N, Martini A. Methotrexate therapy in refractory pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1998;25:572-5.
10. Caggiani M, Gazzara G. Lupus eritematoso sistémico en niños y adolescentes. Características clínicas, inmunológicas y evolutivas. Análisis y consideraciones terapéuticas. *Arch Pediatr Urug*. 2003;74(4):237-44.
11. Marks SD, Tullus K. Modern therapeutic strategies for paediatric systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Acta paediatrica*. 2010; 99:957-74.
12. González B, Hernández P, Olguín H, Miranda M, Lira L, Toso M, Quezada A, Norambuena X, Talesnik E, Méndez C, Navarrete C. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus*. 2005;14(11):918-23.
13. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A. Measurement of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Prospective Validation of 3 Clinical Indices. *J Rheumatol*. 1992;19:1551-8.
14. Looney RJ, Anolik J, Sanz I. Treatment of SLE with Anti-CD20 Monoclonal Antibody. *Curr Dir Autoimmun*. 2005;8:193-205.
15. Fra GP, Avanzi GC, Bartoli E. Remission of refractory lupus nephritis with a protocol including rituximab. *Lupus*. 2003;12:783-7.
16. Garcia-Hernandez FJ, Diaz-Cobos C, Callejas-Rubio JL, Ocaña-Medina C, Ortega-Centeno N, Sánchez-Roman J, et al. Experiencia con rituximab en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2006;2:23-30.
17. Weiss JE. Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: more than a positive anti-nuclear antibody. *Pediatrics in Review* 2012;33 (62) DOI: 10.1542/pir.33-2-62.
18. Iwata S, Saito K, Tokunaga M. Phenotypic Changes of lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus who are in longterm remission after B cell depletion therapy with rituximab. *J Rheumatol*. 2011;38:633-41.
19. Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, Marks SD, Tullus K. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child*. 2008;93:401-6.
20. Gillis JZ, Dalloera M, Gross A, Yazdany J, Davis J. Six refractory lupus patients treated with rituximab: a case series. *Arthritis Rheum*. 2007;57:538-42.
21. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology*. 2001;40:205-11.

# Caracterización de la enfermedad de Parkinson en México: estudio ReMePARK

Amin Cervantes-Arriaga<sup>1</sup>, Mayela Rodríguez-Violante<sup>1\*</sup>, Minerva López-Ruiz<sup>2</sup>, Ingrid Estrada-Bellmann<sup>3</sup>, Carlos Zuñiga-Ramírez<sup>4</sup>, Elisa Otero-Cerdeira<sup>5</sup>, Azyadeh Camacho-Ordoñez<sup>1</sup>, Paulina González-Latapí<sup>1</sup>, Hugo Morales-Briceño<sup>1</sup> y Daniel Martínez-Ramírez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D.F.; <sup>2</sup>Hospital General de México, México, D.F.; <sup>3</sup>Hospital Universitario «José E. González», Monterrey, N.L.; <sup>4</sup>Hospital Civil, Guadalajara, Jal.; <sup>5</sup>Hospital Español, México, D.F.

## Resumen

**Introducción:** El Registro Mexicano de Enfermedad de Parkinson (ReMePARK) es un estudio anidado en una cohorte multicéntrica que permitirá conocer los determinantes motores, no motores y genéticos de la enfermedad de Parkinson (EP) en la población mexicana. **Material y métodos:** Hasta la fecha se cuenta con el registro de 1,083 sujetos. Se presenta la información demográfica y clínica de la muestra actual, así como su comparación con la literatura internacional. **Resultados:** Se incluyeron 607 hombres y 476 mujeres con EP. La edad media de los pacientes fue de  $64.7 \pm 12.9$  años. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de  $2.4 \pm 2.6$  años. El 34% de los sujetos solo contaba con educación primaria. El 54.4% de los sujetos se encontraba en tratamiento con agonista dopaminérgico. **Conclusión:** Los sujetos con EP incorporados al ReMePARK son comparables a otros registros internacionales con la excepción de los años de educación formal, el retraso en el tiempo de diagnóstico y la utilización de agonistas dopaminérgicos. La caracterización de los pacientes mexicanos con EP permitirá definir líneas de investigación, así como optimizar el diagnóstico y manejo de esta enfermedad en nuestro país. Finalmente se presentan las perspectivas a futuro del registro.

**PALABRAS CLAVE:** EP. México. Registro.

## Abstract

**Introduction:** The Mexican Registry of Parkinson's disease (ReMePARK) is nested within a multicentric cohort aimed to describe motor, non-motor, and genetic determinants of Parkinson's disease in Mexican patients. **Material and methods:** To date, clinical and demographic data from 1,083 subjects has been obtained. Here we present the demographic and clinical data of the current sample along with its comparison with international reports. **Results:** A total of 607 male and 476 female subjects with Parkinson's disease were included. The mean age of the patients was  $64.7 \pm 12.9$  years. The time from onset of symptoms to diagnosis was  $2.4 \pm 2.6$  years. About 34% of subjects had only elementary education. Of the subjects, 54.4% were under treatment with dopamine agonists. **Conclusion:** Subjects with Parkinson's disease incorporated into ReMePARK are comparable with other international registries, with the exception of the years of formal education, time to diagnosis, and the use of dopamine agonists. The characterization of the Mexican population with Parkinson's disease will improve diagnosis and therapeutic management as well as define research efforts in this area. Finally, registry future directions are presented. (Gac Med Mex. 2013;149:497-501)

**Corresponding autor:** Mayela Rodríguez-Violante, mrodriguez@innn.edu.mx

**KEY WORDS:** Parkinson's disease. Mexico. Registry.

### Correspondencia:

\*Mayela Rodríguez-Violante  
Insurgentes Sur, 3877  
Col. La Fama, Del. Tlalpan, C.P. 14269, México, D.F.  
E-mail: mrodriguez@innn.edu.mx

Esta investigación ha sido financiada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), fondo sectorial 182133.  
No existe conflicto de intereses por parte de ninguno de los autores.

Fecha de recepción: 21-03-2013  
Fecha de aceptación: 07-09-2013

## Introducción

La EP afecta actualmente a 4.1-4.6 millones de personas mayores de 50 años, y se ha estimado que para el año 2030 esta cifra será duplicada, lo que conducirá a un problema de salud pública<sup>1</sup>. Hasta la fecha en México no se cuenta con estudios epidemiológicos acerca de la prevalencia e incidencia de la EP. Tampoco existen estudios de carácter multicéntrico y con tamaño muestral suficientes para elaborar un perfil demográfico y clínico de los sujetos con EP en el país. La evidencia actual sugiere una heterogeneidad clínica en poblaciones con EP de distintos países, por lo que es factible que los pacientes mexicanos con EP se comporten de forma diferente tanto desde el punto de vista fenotípico (motor y no motor) como genotípico<sup>2,3</sup>. A todo ello se deben sumar las diferencias socioculturales y económicas propias del país. El objetivo del registro es determinar las características generales de edad, género y duración de la EP en la población mexicana de distintos centros hospitalarios, los fenotipos de síntomas motores predominantes en la población mexicana y los esquemas de terapia de reemplazo dopaminérgicos utilizados con mayor frecuencia en la población mexicana. La creación de un registro nacional de la EP permite obtener información con potencial para impactar en la generación tanto de conocimiento como de estrategias específicas de salud.

## Material y métodos

El ReMePARK forma parte de un estudio de cohorte multicéntrica diseñado para evaluar los determinantes motores, no motores y genéticos de la EP en la población mexicana<sup>4</sup>. El ReMePARK tiene un carácter nacional, multicéntrico, observacional y prospectivo en el cual se recolecta, en un formato de reporte de caso estandarizado, la información demográfica y clínica de sujetos con EP atendidos en diversos centros hospitalarios de segundo y tercer nivel de México (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Hospital General de México, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Hospital Universitario de Monterrey y Hospital Civil de Guadalajara).

Los criterios de inclusión utilizados son sujetos con diagnóstico de EP mediante los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido<sup>5</sup> de cualquier género, edad

y estadio de la enfermedad. Los investigadores identifican a los sujetos en la práctica clínica o en bases de datos preexistentes y obtienen el consentimiento informado para la inclusión.

El formato de reporte de caso fue desarrollado en base a estudios previos realizados por el grupo de investigación<sup>6-8</sup>. La información sociodemográfica recolectada incluye género, fecha de nacimiento, lateralidad o dominancia, antecedentes familiares de Parkinson y de temblor, escolaridad medida en años de educación formal completos, lugar de origen y lugar de residencia. En cuanto a la información propia de la EP, se interroga y corrobora en el expediente lo siguiente: edad de inicio de los síntomas motores, síntoma inicial predominante (temblor, rigidez-bradicinesia o inestabilidad postural o de la marcha), asimetría de los síntomas motores, fecha de diagnóstico de EP y tratamiento actual, incluyendo dosis y complicaciones derivadas del tratamiento (discinesias inducidas por levodopa y fluctuaciones motoras). El único instrumento clinimétrico aplicado para fines del registro es la escala de estadios de Hoehn y Yahr (HY)<sup>9</sup>, la cual es aplicada por un neurólogo especializado en movimientos anormales o, en su defecto, por un neurólogo certificado por el Consejo Mexicano de Neurología y con experiencia reconocida en la atención de pacientes con EP.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Investigación y Bioética y actualmente es financiado por el CONACyT.

## Análisis estadístico

Análisis univariado para evaluar la calidad de los datos recolectados incluyendo datos faltantes (se considerará como aceptable un porcentaje inferior al 5%). Se realiza estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. Porcentajes para variables nominales, mediana y rango para variables ordinales, y media y desviación estándar para variables cuantitativas. Se realiza la prueba de normalidad (Kilgorov Smirnov) para determinar la distribución de las variables numéricas. La comparación entre variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de t o su equivalente no paramétrico (U de Mann Whitney), según correspondiera. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante la prueba de chi cuadrada. Se consideró un  $p < 0.005$  como significancia estadística. Se utilizó el paquete estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) en su versión 17.

**Tabla 1. Comparación de la frecuencia y dosis diaria en miligramos de los distintos fármacos antiparkinsonianos de acuerdo con el tiempo de evolución**

Medicamento		EP temprana (≤ 5 años) n = 389	EP avanzada (> 5 años) n = 694	p
Levodopa	n (%)	219 (56.3%)	613 (88.3%)	< 0.001*
	Dosis en mg	504.1 ± 274	659 ± 323.6	< 0.001*
Entacapone	n (%)	12 (0.3%)	30 (4.3%)	0.312
	Dosis en mg	250 ± 308.9	466 ± 298.7	0.042*
Pramipexol	n (%)	206 (52.9%)	295 (42.5%)	0.001*
	Dosis en mg	1.7 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.286
Rotigotina	n (%)	43 (11%)	45 (6.5%)	0.011*
	Dosis en mg	3.8 ± 0.6	3.9 ± 0.6	0.703
Selegilina	n (%)	15 (3.9%)	69 (9.9%)	< 0.001*
	Dosis en mg	10	10	> 0.99
Rasagilina	n (%)	49 (12.6%)	63 (9.1%)	0.085
	Dosis en mg	1	1	> 0.99
Amantadina	n (%)	24 (6.2%)	160 (23%)	< 0.001*
	Dosis en mg	59.1 ± 109.8	170.2 ± 152.6	0.001*

\*Estadísticamente significativo.

## Resultados

Durante el periodo comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2012 se incluyeron un total de 1,081 sujetos con EP, 607 (56%) hombres y 476 (44%) mujeres. La edad media de los pacientes fue de  $64.7 \pm 12.9$  años.

El 7.4% no concluyó la educación primaria, mientras que en el otro extremo el 25.6% de los sujetos contaba con grado universitario. No obstante, la mayor parte de los sujetos solo completaron la educación primaria (34%). Los años de escolaridad de los pacientes fueron  $8.9 \pm 4.9$  años.

La edad de inicio de los síntomas motores fue de  $56.7 \pm 13.4$  años, mientras que la edad en el momento de establecer el diagnóstico fue de  $59 \pm 13$  años, es decir, existió un retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de  $2.4 \pm 2.6$  años. El 89% de los sujetos fueron catalogados como EP de inicio tardío ( $\geq 40$  años), el 10.3% correspondieron a EP de inicio temprano (21-39 años) y el restante, a EP juvenil ( $\leq 20$  años). El síntoma motor predominante al inicio de la enfermedad fue temblor, en el 65.5% de los sujetos, seguido de rigidez-bradicinesia, en el 30%.

El estadio de HY en el momento del registro fue de  $2.4 \pm 0.9$ . El 59.5% de la muestra se encontraba en un estadio leve de la enfermedad (HY I-II), mientras

que el 28% en un estadio moderado (HY III). Solo un 12.5% de los sujetos fue catalogado como estadio grave (HY IV-V).

En lo que se refiere al uso de medicamentos antiparkinsonianos, el 76.8% de los pacientes recibía alguna formulación con levodopa (levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa/entacapona); el 54.4% de los sujetos se encontraba en tratamiento con algún agonista dopaminérgico (pramipexol o rotigotina); mientras que el 18.1% recibían manejo con algún inhibidor de la monoaminooxidasa (selegilina o rasagilina). En la tabla 1 se muestran la frecuencia de utilización y dosis diaria de los medicamentos antiparkinsonianos de acuerdo con el tiempo de evolución. La levodopa y la amantadina se utilizaron más frecuentemente en pacientes con enfermedad avanzada, mientras que pramipexol fue más utilizado en la EP temprana.

## Discusión

La distribución por género, con discreto predominio del masculino, es similar a la reportada internacionalmente. El estudio longitudinal en EP o Estudio Longitudinal en Enfermedad de Parkinson (ELEP) (n = 357) en España reportó un predominio

del género masculino (54%). La edad media reportada en ese mismo estudio fue de  $66.2 \pm 11.2$  años lo cual también es comparable con nuestra población<sup>10</sup>.

El tiempo transcurrido hasta el inicio de los síntomas motores en nuestra población fue prácticamente de 30 meses; un estudio reciente en 1,050 sujetos con EP en España reporta un retraso en el diagnóstico de  $13.8 \pm 12.9$  meses<sup>11</sup>.

En lo que se refiere al uso de medicamentos, el ELEP reporta que el 75% de sus participantes recibía tratamiento con levodopa, mientras que el 68% estaba en tratamiento con algún agonista dopaminérgico. Por otra parte, los 344 sujetos de la cohorte holandesa PROPARK (*PROfiling PARKinson's disease*) recibían levodopa (65%) y un agonista dopaminérgico (68%)<sup>12</sup>. En la población mexicana el uso de levodopa fue discretamente superior; sin embargo, la frecuencia de utilización de agonistas dopaminérgicos fue notoriamente menor. Esto podría ser consecuencia de restricciones económicas, por el mayor costo de estos medicamentos; no obstante, se debe destacar que el uso de inhibidores de la monoaminooxidasa sí es equiparable a otros estudios internacionales (18.5 vs 19.1%) a pesar de tener un costo similar a los agonistas dopaminérgicos<sup>6</sup>. En cuanto a la utilización de medicamentos antiparkinsonianos de acuerdo con el tiempo de evolución, destaca el uso de levodopa y amantadina en pacientes con enfermedad avanzada, lo cual es esperable debido a la propia historia natural de la EP que requiere el uso de levodopa conforme progresa. La utilización de dosis mayores de levodopa conlleva una mayor incidencia de discinesias, que se manejan habitualmente con amantadina, lo cual explica su mayor uso en este grupo de pacientes. Por otra parte, el pramipexol y la rotigotina son utilizados con mayor frecuencia en etapas tempranas; esto es consistente con las guías de práctica clínica. Finalmente, en el caso de los inhibidores de la monoaminooxidasa (selegilina y rasagilina), destaca un mayor uso de la selegilina en etapas avanzadas en comparación con la rasagilina, que es un medicamento de incorporación más reciente al arsenal terapéutico, lo cual podría explicar este fenómeno.

Por otra parte, en nuestro registro los años de escolaridad de los pacientes ( $8.9 \pm 4.9$  años) son menores a lo publicado en estudios realizados en Europa ( $11.2 \pm 3$  años)<sup>13</sup> y EE.UU. ( $14.5 \pm 1$  años)<sup>14</sup>.

En base a los datos presentados previamente resulta claro que existen dos aspectos, adicionales a

la educación, que difieren de forma notoria de lo publicado en la literatura. El primero es el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas motores hasta el diagnóstico; en este punto se plantea analizar los factores clínicos (tipo de síntoma motor inicial) y los demográficos (escolaridad, lugar de residencia, edad y género) que potencialmente pudieran relacionarse con el retraso diagnóstico.

El segundo punto es la elección del tratamiento de reemplazo dopaminérgico, en particular el uso de agonistas dopaminérgicos. Se buscará determinar si la causa es inherente al paciente (limitación económica), al neurólogo tratante (falta de prescripción) o bien al medicamento (falta de tolerancia).

Finalmente, se requiere incluir en el registro a sujetos provenientes de población abierta no hospitalaria. Una de las limitaciones de incluir solo a sujetos atendidos en centros de segundo y tercer nivel es la generación de un sesgo de referencia, que queda de manifiesto en la sobrerrepresentación de sujetos en estadios II y III de la EP en relación con estadios iniciales y tardíos de la misma (HY I y IV-V, respectivamente). Sin embargo, debe destacarse la alta tasa de error diagnóstico de la EP cuando este no es realizado por un especialista<sup>15</sup>. Actualmente se ha iniciado la incorporación de centros de referencia de los sistemas de seguridad social; esto es relevante ya que probablemente existan algunas diferencias en comparación con la población no derechohabiente incluida hasta la fecha.

En conclusión, la población de sujetos con EP atendidos en los centros hospitalarios participantes en el ReMePARK es comparable a otros registros internacionales, con la excepción de los años de educación formal, el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas motores y el diagnóstico, y la utilización de agonistas dopaminérgicos.

## Financiamiento

Estudio financiado a través del fondo sectorial 182133 del CONACyT.

## Bibliografía

1. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68:384-6.
2. Wright Willis A, Evanoff BA, Lian M, Criswell SR, Racette BA. Geographic and ethnic variation in Parkinson's disease: a population-based study of US medicare beneficiaries. *Neuroepidemiology*. 2010; 34:143-51.
3. Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, et al. Large-scale replication and heterogeneity in Parkinson's disease genetic loci. *Neurology*. 2012;79:659-67.

## A. Cervantes-Arriaga, et al.: Enfermedad de Parkinson en México

- Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Zuñiga-Ramírez C, et al. Protocolo de estudio para una cohorte multicéntrica de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson para evaluar los determinantes motores, no motores y genéticos sobre la progresión. *Arch Neurocienc (Mex)*. 2012;17:159-64.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:745-52.
- Rodríguez-Violante M, Ramírez-Valadez C, Mathieu Betancour R, López-Ruiz M, Cervantes-Arriaga A, Morales-Briceño H. Características clínicas y fenotipo motor de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson de tres centros de referencia de la Ciudad de México. *Rev Mex Neuroci*. 2011;12:288.
- Rodríguez-Violante M, López-Ruiz M, Cervantes-Arriaga A, Morales-Briceño H. Estudio piloto de la implementación de la escala corta de evaluación de la enfermedad de Parkinson (SPES/SCOPA) en pacientes de dos centros de referencia de la Ciudad de México. *Rev Mex Neuroci*. 2011;12:386.
- Rodríguez-Violante M, López-Ruiz Minerva, Estrada-Bellmann I, Cervantes-Arriaga A. Implementación de una evaluación corta estandarizada de la enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neuroci*. 2012;13:183-6.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-42.
- ELEP group. A longitudinal study of patients with Parkinson's disease (ELEP): aims and methodology. *Rev Neurol*. 2006;42:360-5.
- Martínez-Martín P, Hernández B, Ricart J. Factores determinantes del inicio de tratamiento con levodopa/carbidopa/entacapona en pacientes españoles con enfermedad de Parkinson. *Neurología*. 2013. [Epub ahead of print]
- Van Rooden SM, Colas F, Matínez-Martín P, et al. Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:51-8.
- Dujardin K, Leentjens AF, Langlois C, et al. The spectrum of cognitive disorders in Parkinson's disease: A data-driven approach. *Mov Disord*. 2013;28:183-9.
- Steenland K, MacNeil J, Seals R, Levey A. Factors affecting survival of patients with neurodegenerative disease. *Neuroepidemiology*. 2010;35:28-35.
- Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. *Parkinson Study Group. Arch Neurol*. 2000;57:369-72.

## Aspectos generales de la inervación pulmonar

José Luis Arreola-Ramírez, Pablo Ernesto Morales-Hernández, Carlos Iván Falcón-Rodríguez y Patricia Segura-Medina\*

Departamento de Investigación en Hiperreactividad Bronquial, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, D.F.

### Resumen

Prácticamente todos los órganos del sistema respiratorio se encuentran bajo el control del sistema nervioso autónomo (SNA). La doble inervación vegetativa, simpática y parasimpática, contribuye a la regulación tónica del músculo liso de las vías aéreas, modula las secreciones de las glándulas submucosas. Sin embargo, hace más de 20 años, la visión clásica de una inervación colinérgica excitatoria y una adrenérgica inhibitoria cambió considerablemente, al demostrarse la existencia del sistema no adrenérgico-no colinérgico (NANC), el cual es capaz de producir ambos efectos. Varias purinas y péptidos han sido postulados como neurotransmisores de este sistema; algunos de ellos coexisten con la acetilcolina o noradrenalina, por ejemplo, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) en los nervios colinérgicos y el neuropéptido Y en los nervios adrenérgicos.

En este trabajo se pretende describir los aspectos anatomofisiológicos de la inervación autónoma de las vías aéreas y la posible implicación de un mecanismo neuronal que contribuya en el desarrollo de la sintomatología en enfermedades respiratorias.

**PALABRAS CLAVE:** Inervación pulmonar. NANC. Fibra C.

### Abstract

Practically all organs of the respiratory system are under the control of the autonomic nervous system. Double vegetative innervation, sympathetic and parasympathetic, contributes to the regulation of airway smooth muscle tone, and modulates secretion from the submucosal glands. Nevertheless, more than 20 years ago, the classical view of excitatory cholinergic and inhibitory adrenergic innervation changed considerably when the existence was proved of the non-adrenergic non-cholinergic system (NANC), which is able to produce both effects. Several purines and peptides have been postulated as neurotransmitters of this system, and some of them coexist with the acetylcholine or norepinephrine; for example, vasoactive intestinal peptide (VIP) on cholinergic nerves and neuropeptide Y in the adrenergic nerves. The aim of this paper is to describe the anatomo-physiological aspects of the airways' autonomic innervation and the possible implication of a neural mechanism that contributes in the development of the symptomatology in respiratory diseases. (Gac Med Mex. 2013;149:502-8)

**Corresponding autor:** Patricia Segura Medina, psegura@iner.gob.mx

**KEY WORDS:** Pulmonary innervation. NANC. C fiber.

## Introducción

El SNA controla muchos aspectos de la función respiratoria, incluyendo la regulación del tono de la musculatura lisa de la vía aérea, la secreción de moco

de las glándulas submucosas, las células epiteliales, la permeabilidad vascular y el flujo sanguíneo. Diversos estudios sugieren que una mayor actividad neuronal puede desempeñar un papel clave en la sintomatología y la fisiopatología de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias<sup>1</sup>. Desde el punto de vista anatómico, el sistema nervioso humano está integrado por el encéfalo y la médula espinal, que conforman el

### Correspondencia:

\*Patricia Segura Medina

Calzada de Tlalpan, 4502

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

E-mail: psegura@iner.gob.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 23-08-2013

Fecha de aceptación: 09-09-2013

sistema nervioso central, del cual emergen fibras nerviosas que se distribuyen en los diferentes órganos corporales a lo que en conjunto se denominan sistema nervioso periférico. Sin embargo, dentro de una clasificación funcional, el sistema nervioso se ha dividido en dos grandes categorías, el sistema nervioso somático, encargado de regular aquellas funciones que están bajo el control voluntario, y el sistema nervioso autónomo (SNA), responsable de las actividades orgánicas involuntarias.

El SNA está conformado a su vez por el sistema nervioso simpático, cuyo mediador principal es la noradrenalina, y el sistema nervioso parasimpático, el cual posee como neurotransmisor más relevante la acetilcolina, motivo por el cual también es denominado colinérgico. En la década de 1980 la visión clásica de una inervación colinérgica cambió considerablemente al demostrarse la existencia del sistema NANC, que puede ser inhibitorio o excitatorio. Varias purinas y péptidos han sido postulados como neurotransmisores de este sistema; algunos de ellos coexisten con la acetilcolina o noradrenalina, por ejemplo el VIP en los nervios colinérgicos y el neuropéptido y en los adrenergicos<sup>2-4</sup>.

El pulmón se encuentra inervado por vías sensoriales aferentes y motores eferentes. Los nervios vagos y los ganglios torácicos simpáticos 4.º y 5.º contribuyen con fibras que forman los plexos pulmonares anterior y posterior en el hilio pulmonar. De estos plexos surgen dos redes nerviosas, los plexos peribronquial y periarterial. El plexo peribronquial se divide a su vez en extracondral (entre el cartílago y la adventicia) y subcondral (entre el cartílago y el epitelio). Algunas células ganglionares están repartidas en el plexo peribronquial, disponiéndose principalmente en el plexo extracondral<sup>3,5</sup>.

## **Inervación colinérgica de las vías aéreas**

### ***Estudios morfológicos***

Generalmente es aceptado que los nervios colinérgicos juegan un papel preponderante en la regulación del calibre de las vías aéreas en muchas especies, incluyendo al humano, ya que constituyen el principal mecanismo constrictor de las vías aéreas. La distribución general de la inervación colinérgica fue descrita a inicios del siglo XX y se basaba principalmente en procedimientos histológicos, como el azul de metileno y las tinciones argénticas. Las fibras nerviosas eferentes corren a lo largo del vago y hacen sinapsis en los

pequeños ganglios parasimpáticos, localizados en las paredes de las vías aéreas. Desde ahí, las fibras nerviosas posganglionares inervan a los órganos blanco, al músculo liso de las vías aéreas y a las glándulas submucosas. La inervación colinérgica de las vías aéreas humanas ha sido estudiada a fondo mediante histoquímica, microscopia electrónica y mapeo de receptores colinérgicos. En las vías aéreas humanas, la inervación colinérgica se ha confirmado hasta los bronquiolos terminales<sup>6</sup>.

Se han utilizado tinciones para acetilcolinesterasa en diferentes mamíferos, demostrándose la presencia de fibras nerviosas que contienen acetilcolinesterasas en el músculo liso y las glándulas bronquiales, lo que modula la respuesta colinérgica en el pulmón. En el tejido pulmonar del ser humano, la tinción para acetilcolinesterasa permitió demostrar la presencia de una rica red de nervios que inervaban glándulas bronquiales y al músculo liso de las vías aéreas. No se encontraron fibras nerviosas positivas a acetilcolinesterasa en los vasos sanguíneos bronquiales, ni en el epitelio de las vías aéreas, mientras que estas fibras sí se encontraron en el músculo liso de los bronquios secundarios hasta los bronquiolos terminales. Los microganglios, localizados principalmente en los plexos extracondrales, contienen fibras y cuerpos neuronales positivos a acetilcolinesterasa. Estos datos se corroboraron mediante microscopia electrónica, demostrando la presencia de perfiles nerviosos con vesículas agranulares pequeñas (30-50 nm de diámetro) entre las células del músculo liso o los acinos glandulares del tracto respiratorio bajo de las vías aéreas humanas<sup>3,6,7</sup>.

### ***Estudios fisiológicos***

La inervación colinérgica de las vías aéreas ha sido estudiada en animales empleando estimulación eléctrica del campo y de los nervios vagos. La estimulación eléctrica de los extremos distales de los nervios vagos seccionados provoca broncoconstricción. Esta respuesta puede bloquearse con el antagonista muscarínico atropina y es aumentada por los inhibidores de la colinesterasa. La constricción ocurre desde la tráquea hasta los bronquiolos mayores. La constricción máxima se ve en los bronquios de tamaño intermedio, de 1-5 mm en perros y de 0.8-2 mm en gatos. Los ductos alveolares y los bronquiolos terminales no responden a dicha estimulación. El inicio de las respuestas constrictoras es rápido y fácilmente reversible, sugiriendo que se debe a la contracción del músculo liso, más que a un edema de la mucosa o a la producción



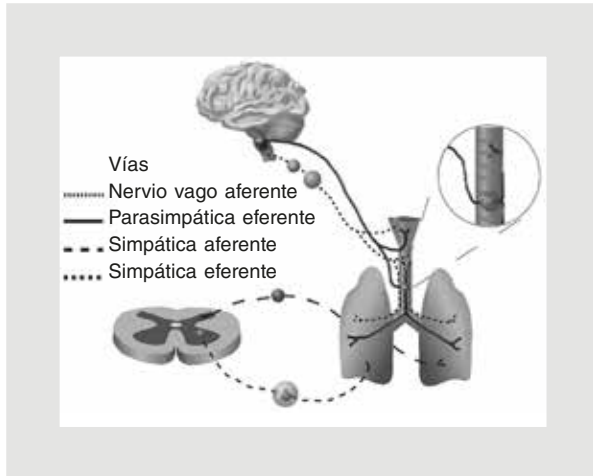


Figura 1. SNA de las vías aéreas.

de moco. La estimulación eléctrica de campo de preparaciones de vías aéreas aisladas de diferentes especies animales y humanas provoca una contracción que puede bloquearse por tetradotoxina, lo cual indica que los nervios son responsables de esta respuesta. También puede inhibirse con atropina, involucrando la liberación de acetilcolina desde las terminaciones nerviosas<sup>8,9</sup>.

La existencia de un tono muscular vagal de reposo en la vía aérea se ha demostrado en animales de laboratorio, cortando o enfriando los nervios vagos, así como mediante la administración de atropina. Estos procedimientos originan broncodilatación, modificando que los impulsos nerviosos son llevados desde el sistema nervioso central a través de los vagos para mantener el tono normal de las vías aéreas. Esto se confirmó con el registro de potenciales de acción, caracterizados como disparos irregulares durante el reposo de las fibras nerviosas vagales eferentes que inervan la tráquea y los bronquios de gatos y perros. La existencia de un tono vagal de reposo en las vías aéreas humanas se postuló al encontrar que la inhalación de atropina o de bromuro de ipratropio provocaba dilatación de las vías aéreas grandes y pequeñas en sujetos sanos. En animales de laboratorio se ha encontrado que una gran cantidad de estímulos mecánicos y químicos modifican el tono broncomotor, el calibre de la laringe y la secreción de moco<sup>10,11</sup>. Estos estímulos pueden aumentar o disminuir el tono colinérgico vagal al estimular las terminaciones nerviosas sensoriales. La existencia de un reflejo colinérgico se infirió en estudios de animales al demostrar que algunos estímulos particulares causaban un incremento en la actividad de los nervios

sensoriales y una respuesta que podía abolirse bloqueando los nervios sensoriales o motores.

## Nervio vago

El nervio vago proporciona la inervación parasimpática del tracto respiratorio y sensorial de las fibras pulmonares que se originan en la raíz dorsal de los ganglios, las mismas que corren alrededor de los nervios simpáticos. El nervio vago se divide en laríngeo superior y recurrente laríngeo, que llevan fibras sensoriales y preganglionares parasimpáticas a la tráquea y los bronquios principales; pequeñas ramas vagales proporcionan inervación al resto de las vías respiratorias<sup>12</sup> (Fig. 1).

Los cuerpos celulares de las fibras sensoriales vagales están localizados en los ganglios yugular y nodoso con proyecciones periféricas para la vía aérea y centrales para la médula espinal. La estimulación inadecuada de estos nervios puede asociarse a varios síntomas de enfermedades alérgicas (por ejemplo, asma y rinitis) y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), como estornudos, tos, hipersecreción de moco y broncoconstricción<sup>1,13-14</sup>. Los mecanismos que participan en el funcionamiento anormal de los nervios de las vías respiratorias en enfermedades inflamatorias no han sido descritos en su totalidad. Sin embargo, se ha pensado que la liberación de neurotransmisores sensibiliza la fibra nerviosa, incrementando la actividad eléctrica y la liberación de mediadores químicos de la terminal nerviosa<sup>14</sup>.

## Nervios eferentes vagales

Los nervios eferentes parasimpáticos inician en los núcleos vagales motores, de donde parten fibras preganglionares que corren en los nervios vagos, penetran a las paredes de las vías aéreas y llegan al plexo extracondral, donde hacen relevo en los ganglios parasimpáticos. Desde estos ganglios, fibras posganglionares inervan al músculo liso, glándulas submucosas y vasos sanguíneos; sin embargo, la densidad de la inervación decrece desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales. Muchos mediadores influyen en la liberación de acetilcolina de los nervios posganglionares en las vías aéreas. Los mediadores inflamatorios y los neuropéptidos sensibilizan los ganglios parasimpáticos, e incrementan de esta forma los mecanismos de reflejos colinérgicos<sup>5,15</sup>.

Las fibras nerviosas preganglionares simpáticas provienen de la médula espinal y hacen sinapsis en

los ganglios cervicales y paravertebrales. De estos sitios nacen las fibras posganglionares, que al ingresar a las paredes de las vías aéreas se entremezclan con las fibras colinérgicas para inervar a los órganos blanco. Las vías aéreas humanas tienen escaso aporte simpático, especialmente en las de mayor calibre, donde proveen inervación a las glándulas submucosas, los vasos sanguíneos y en menor grado al músculo liso.

### **Nervios aferentes vagales**

La presencia de nervios aferentes ha sido descrita mediante estudios fisiológicos, registrando los impulsos nerviosos de las rutas aferentes desde el receptor. Se han descrito tres tipos diferentes de receptores<sup>13,16</sup>:

- Receptores de adaptación lenta. Son terminales nerviosas mielínicas con una velocidad de conducción de 30-50 m/s. Localizados en el músculo liso de las vías aéreas centrales e intrapulmonares, son responsables del reflejo de inflación de Hering-Breuer y del de broncodilatación o distensión de las vías aéreas<sup>17</sup>.
- Receptores de adaptación rápida, también conocidos como receptores de irritación. Son fibras nerviosas mielínicas aferentes con una velocidad de conducción de 20-40 m/s. Algunas de sus ramas terminales se localizan en el epitelio, cercanas al lumen de las vías aéreas. Responden a una gran variedad de estímulos mecánicos y químicos. Su estimulación causa broncoconstricción refleja, tos e hiperventilación.
- Terminaciones nerviosas denominadas fibras C. Son fibras nerviosas amielínicas; presentan una velocidad de conducción de 1-2 m/s. Se han clasificado en fibras C pulmonares y fibras C bronquiales. Las fibras C pulmonares corresponden a los denominados receptores J y probablemente se localizan en estrecha proximidad a los capilares pulmonares y alvéolos. La estimulación de las fibras C bronquiales produce broncoconstricción refleja, incremento en la secreción de moco en las vías aéreas, hipotensión, bradicardia, respiración rápida y superficial o apnea.

### **Inervación adrenérgica de las vías aéreas**

El aporte nervioso simpático a los pulmones está menos caracterizado y desarrollado que el sistema parasimpático, como ya se ha mencionado anteriormente. Las fibras nerviosas preganglionares que se originan en los seis segmentos torácicos superiores de

la médula espinal hacen sinapsis en los ganglios cervicales medio e inferior y en los cuatro ganglios torácicos prevertebrales superiores. Las fibras nerviosas posganglionares se dirigen al pulmón, donde entran por el hilio y se mezclan entre los nervios colinérgicos formando un denso plexo alrededor de las vías aéreas y los vasos sanguíneos<sup>5,18</sup>. El sistema adrenérgico controla las vías aéreas de dos formas: inervándolas directamente por medio de nervios simpáticos o a través de catecolaminas circulantes liberadas desde la médula adrenal en humanos; las fibras simpáticas inervan los vasos sanguíneos bronquiales, las glándulas submucosas y los ganglios parasimpáticos; solo algunas inervan al músculo liso de las vías aéreas.

Algunos estudios morfológicos indican que, en contraste con la densa inervación parasimpática, la inervación simpática de las vías aéreas es muy escasa. Hay variaciones considerables entre especies: las vías aéreas de gatos y becerros tienen una inervación simpática más abundante en comparación con la de conejos o ratas<sup>19</sup>. Estudios de las vías aéreas humanas por medio de inmunofluorescencia demuestran la existencia de una escasa inervación adrenérgica de las glándulas submucosas, las arterias bronquiales y, menos aún, las fibras asociadas al músculo liso. El uso de inmunohistoquímica con anticuerpos antidopamina-β-hidroxilasa ha confirmado la presencia de fibras nerviosas adrenérgicas asociadas a los vasos sanguíneos, y pocas fibras relacionadas con el músculo liso de las vías aéreas. En tejido pulmonar humano la microscopía electrónica demostró perfiles axónicos que contenían pequeñas vesículas granulares (30-50 nm de diámetro) que se consideraron adrenérgicas, tanto en el músculo liso como en las glándulas bronquiales. Este tipo de perfil axónico también se ha encontrado en algunos ganglios de tráqueas humanas. Estudios funcionales indican que en algunas especies animales sí existe una inervación adrenérgica activa. La estimulación eléctrica de campo en tráquea de cobayo provoca una contracción inhibida por el pretratamiento con atropina y una relajación parcialmente bloqueada por la preincubación con propranolol<sup>20</sup>. Sin embargo, en estudios similares con vías aéreas humanas el propranolol no afectó la relajación inducida neuronalmente. Por eso, en las vías aéreas humanas el sistema no adrenérgico inhibitorio parece ser el principal mecanismo de relajación. Sin embargo, la inervación adrenérgica puede influir indirectamente sobre el tono broncomotor al interactuar con el sistema colinérgico a nivel ganglionar o posganglionar. Es posible que en el humano la influencia de los nervios simpáticos modifique el

tono de la musculatura lisa de la vía aérea, como en los pacientes sometidos a simpatectomía dorsal superior por sufrir hiperhidrosis palmar, donde se aprecia una reducción en los volúmenes pulmonares y del flujo espiratorio máximo<sup>21</sup>. La administración de antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos como el propranolol en humanos sanos no causa broncoconstricción o quizás solo ocasionalmente<sup>19,20</sup>.

## Inervación NANC de las vías aéreas

La inervación inhibitoria NANC (iNANC) de las vías aéreas fue demostrada por primera vez en la tráquea del cobayo, donde la estimulación eléctrica de campo producía una respuesta bifásica. La contracción inicial era bloqueada por atropina y su relajación subsecuente era solo parcialmente inhibida por el propranolol. La porción de la relajación resistente al propranolol era bloqueada por la incubación de tetrodotoxina (TTX), lo que indicaba una respuesta de origen nervioso. La broncodilatación no adrenérgica ha sido demostrada en varias especies en experimentos *in vivo* e *in vitro*, con excepción de la rata y el perro<sup>3</sup>. En humanos ha sido demostrada su existencia en estudios *in vitro*, donde se ha observado que el bloqueo  $\beta$ -adrenérgico no modifica la respuesta inhibitoria ante la estimulación eléctrica. En los felinos, la estimulación mecánica de la mucosa laríngea produce broncoconstricción transitoria sensible a la atropina y una broncodilatación prolongada, resistente a la inhibición  $\beta$ -adrenérgica con propranolol<sup>2,3,5</sup>.

El sistema nervioso no adrenérgico inhibitorio puede activarse de manera refleja; dicha activación de los nervios inhibitorios también existe en las vías aéreas humanas. De igual forma, los nervios no colinérgicos excitatorios también pueden estimularse por irritación mecánica o química, incluyendo éter, formalina, capsaicina y humo de cigarro<sup>22,23</sup>.

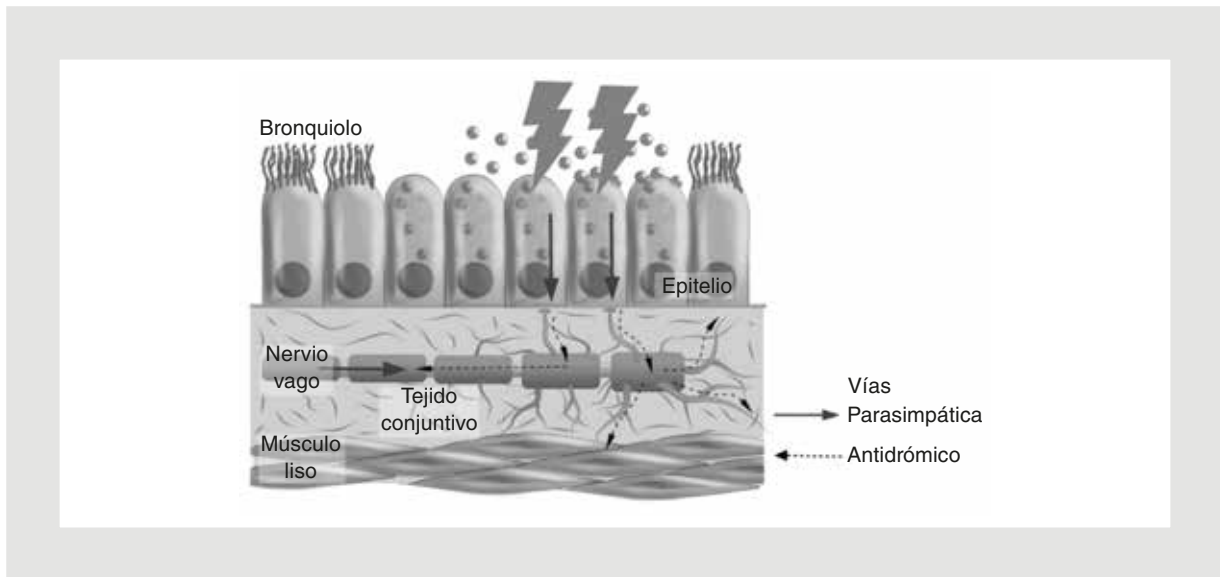
La broncoconstricción no colinérgica no ha podido ser demostrada consistentemente en las vías aéreas humanas. Sin embargo, se sospecha de la existencia de nervios no colinérgicos excitatorios debido a las contracciones inducidas por capsaicina en bronquios aislados. La capsaicina produce la degranulación en las terminaciones de las fibras C y libera diversos neuropéptidos. La inhalación de capsaicina causa tos (dosis dependiente) en personas normales y voluntarios, así como en sujetos con asma leve<sup>24</sup>. También causa disminución dosis dependiente en la conductancia específica de las vías aéreas en humanos sanos y asmáticos, un efecto que se reduce visiblemente con

el tratamiento previo de bromuro de ipratropio. El curso temporal de esta broncoconstricción (decremento máximo de la conductancia específica de las vías aéreas a los 20 s después de la exposición y con una duración mayor a 60 s) y su reducción por un fármaco anticolinérgico son indicativos de que la respuesta broncoconstrictora ante la inhalación de capsaicina se debe principalmente a un reflejo colinérgico vagal, y no a un reflejo axónico local y su liberación de neuropéptidos<sup>22</sup>.

Los nervios NANC también intervienen en el control de la secreción de moco. Algunos fármacos bloqueadores adrenérgicos y colinérgicos inhiben solo parcialmente la secreción mucosa en la tráquea de gato después de la estimulación de los nervios vagos.

La estimulación antidrómica de las fibras C aferentes produce vasodilatación cutánea, en la mucosa nasal y pulpa dental, edema local debido al incremento en la permeabilidad vascular de las proteínas plasmáticas en la piel y tracto respiratorio, aunado a la presencia de dolor e infiltrado y activación de células inflamatorias; estas respuestas son conocidas como inflamación neurogénica<sup>25</sup>. En 1901, se describieron las fibras vasodilatadoras de los nervios sensitivos periféricos, que al ser estimuladas antidrómicamente dilataban los vasos sanguíneos en la piel. El concepto de un reflejo axónico implica que los nervios sensitivos pueden tener una función efectora periférica. La estimulación de los nervios sensitivos se inicia no solamente con impulsos ortodrómicos que viajan hacia la espina dorsal, sino también con impulsos antidrómicos que se dispersan a través de las ramas terminales (colaterales axónicas) de los nervios sensitivos (Fig. 2). El concepto de reflejo axónico se desarrolló principalmente en la piel, donde se ha demostrado que la respuesta de rubor o vasodilatación se dispersa por varios centímetros desde el punto de la lesión mediado por reflejos axónicos de las terminaciones nerviosas sensitivas<sup>26-27</sup>.

La inflamación neurogénica ha sido ampliamente descrita en las vías aéreas de los roedores. Una amplia gama de estímulos puede inducir inflamación neurogénica en las vías aéreas de estos animales. Szallasi y Blumberg fueron los primeros en describir la inflamación neurogénica en el tracto respiratorio<sup>28</sup>. Encontraron que en ratas y cobayos la aplicación tópica de capsaicina, la inhalación de humo de cigarro o la estimulación eléctrica de los vagos incrementaban la extravasación de la proteína plasmática en las vías aéreas. Esta extravasación plasmática neurogénica ocurre en la mucosa nasal de las vías aéreas altas (epiglotis y cuerdas vocales) y en las vías aéreas bajas



**Figura 2.** Mecanismo del reflejo axónico en el tracto respiratorio. La estimulación de una rama nerviosa sensitiva propaga un impulso aferente asináptico a lo largo del axón hasta su punto de división, donde a través de otra rama se transmite antidrómicamente hacia el órgano efector, liberando neuropéptidos sensitivos (SP, CGRP) inductores de inflamación neurogénica.

desde la tráquea hasta los bronquiolos. El incremento en la permeabilidad vascular era inhibido por el pretratamiento con capsaicina y por un antagonista de sustancia P (SP). La administración exógena de SP reprodujo la filtración plasmática inducida por capsaicina o mediante la estimulación eléctrica nerviosa. Asimismo, el efecto de la SP no era alterado por el vaciamiento de los nervios sensitivos con capsaicina. Consecuentemente postularon que la SP liberada por las fibras nerviosas sensibles a capsaicina produce inflamación neurogénica de las vías aéreas<sup>26,29</sup>.

Estudios posteriores han demostrado que la extravasación plasmática en respuesta al aire frío, solución salina hipertónica o hiperpnea isocápnica depende de los nervios sensibles a capsaicina y que puede inhibirse con antagonistas de los receptores de taquicinas<sup>26</sup>.

Finalmente se ha observado que el incremento en la permeabilidad vascular inducido por histamina, bradícina, acetilcolina o reto antigénico involucra taquicinas liberadas desde los nervios sensibles a capsaicina, como la fibra C.

El óxido nítrico (NO) ha sido identificado como el neurotransmisor broncodilatador no adrenérgico de las vías aéreas. La liberación neuronal de NO modula la respuesta colinérgica en las vías aéreas humanas *in vitro*, aparentemente a través de un antagonismo funcional con la acetilcolina liberada<sup>2,4</sup>. En las vías aéreas de cobayos, el péptido intestinal vasoactivo también media la respuesta iNANC. En humanos, el papel del VIP es controversial, pues ha sido reportado

que el número de terminaciones nerviosas inmuno-rractivas al mismo disminuye en pacientes que han fallecido por asma, aunque estudios subsecuentes no encontraron esta disminución en personas con dicha enfermedad<sup>5,22,30,31</sup>.

La presencia de nervios excitatorios NANC (eNANC) ha sido demostrada en las vías aéreas de cobayos en estudios *in vivo* e *in vitro*, lo cual ha evidenciado la contracción lenta en respuesta a la estimulación eléctrica de campo en presencia de atropina y propranolol en el bronquio principal. Esta respuesta contráctil resistente a la atropina abarca aproximadamente el 60% de la contracción máxima que puede ser inducida por la estimulación eléctrica. Los principales mediadores de este sistema eNANC son la SP, la neurocinina A (NKA) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), liberados de fibras sensoriales.

## Fibra C

Las fibras sensoriales C de las vías respiratorias son amielínicas y pueden clasificarse como bronquiales o pulmonares, según su sensibilidad a ciertas sustancias químicas exógenas provenientes de las arterias bronquiales o pulmonares. Las fibras C pulmonares, accesibles desde la circulación pulmonar, se encuentran localizadas en el parénquima pulmonar, mientras que las fibras C bronquiales se encuentran dentro de la mucosa de las vías aéreas y son predominantemente estimuladas por agentes depositados en este sitio<sup>5,32</sup>.

Este sistema de nervios no colinérgicos excitatorios (fibras C) es estimulado por irritación química (por ejemplo, diisocianato de tolueno, SO<sub>2</sub>, éter, formalina, capsaicina, humo de cigarro, pH ácido) o por diversos mediadores químicos (por ejemplo, histamina, bradicipina, acetilcolina, prostaglandinas, leucotrienos).

Las diferencias estructurales e histológicas entre los dos tipos de fibra no han podido establecerse aún. Las fibra C pulmonares son más sensibles a cambios de presión; el incremento en el volumen pulmonar resulta en un quimiorreflejo pulmonar que involucra bradicardia, hipotensión y apnea, seguido de una respiración rápida. La estimulación de la fibra C bronquial (principalmente por estímulos químicos) evoca respuestas similares, incluyendo broncoconstricción seguida de una respiración rápida, extravasación de plasma e hipersecreción de moco, además del reflejo tusígeno. Una característica de la fibra C es su quimiosensibilidad, en particular a la capsaicina, principal componente del chile. La capsaicina actúa como un componente activo excitatorio en neuronas aferentes primarias que contienen neuropéptidos. En modelos animales como el cobayo se ha encontrado que la capsaicina es altamente específica para estimular la fibra C<sup>33</sup>. Debido a esto, la capsaicina se utiliza ampliamente como herramienta farmacológica para vaciar estas fibras de sus neurotransmisores<sup>28</sup>.

## Conclusiones

Existe mucha información sobre la innervación de las vías aéreas; sin embargo, el entendimiento del control neuronal involucrado en la regulación de las funciones fisiológicas es más complejo de lo que se había reconocido previamente. La inflamación neurogénica mediada por la liberación de neuropéptidos por fibras nerviosas sensitivas, estudiada a través de modelos animales de inflamación crónica, puede jugar un papel clave en el inicio y progresión de las anomalías que caracterizan a algunas enfermedades respiratorias. De esta manera, las propiedades funcionales de los nervios del tracto respiratorio y los aspectos de la inflamación neurogénica se convierten en un campo de investigación promisorio como blanco de futuras estrategias de tratamiento.

## Bibliografía

1. Belvisi MG. Overview of the innervation of the lung. *Curr Opin Pharmacol.* 2002;2:211-5.
2. Belvisi MG, Stretton CD, Yacoub MH, Barnes PJ. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in humans. *Eur J Pharmacol.* 1992;210:221-2.

3. Spina D, Matera GM, Riccio MM, Page CP. A comparison of sensory nerve function in human, guinea-pig, rabbit and marmoset airways. *Life Sci.* 1998;63:1629-42.
4. Ward JK, Belvisi MG, Fox AJ, et al. Modulation of cholinergic neural-bronchous nitric oxide and vasoactive intestinal peptide in human airways in vitro. *J Clin Invest.* 1993;92:736-42.
5. Belvisi MG, Stretton CD, Miura M, et al. Inhibitory NANC nerves in human tracheal smooth muscle: a quest for the transmitter. *J Appl Physiol.* 1992;73:2505-10.
6. Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci.* 1993;52:521-7.
7. Minette PA, Lammers JW, Dixon CM, McCusker MT, Barnes PJ. A muscarinic agonist inhibits reflex bronchoconstriction in normal but not in asthmatic subjects. *J Appl Physiol.* 1989;67:2461-5.
8. Fox AJ, Barnes PJ, Urban L, Dray A. An in vitro study of the properties of single vagal afferents innervating guinea pig airways. *J Physiol.* 1993;469:21-35.
9. Stretton CD, Mak JC, Belvisi MG, Yacoub MH, Barnes PJ. Cholinergic control of human airways in vitro following extrinsic denervation of the respiratory tract by heart lung transplantation. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:1030-3.
10. Michoud MC, Jeanneret-Grosjean A, Cohen A, Amyot R. Reflex decrease of histamine induced bronchoconstriction after laryngeal stimulation in asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:1548-52.
11. Karlsson JA, Sant'Ambrogio G, Widdicombe JG. Afferent neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction. *J Appl Physiol.* 1988;65:1007-23.
12. Björck G, Margolin G, Måbäck GM, Persson JK, Mattsson P, Hydman J. New animal model for assessment of functional laryngeal motor innervation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012 Oct;121(10):695-9.
13. Barnes PJ. Modulation of neurotransmission in airways. *Physiol Rev.* 1992;72:699-729.
14. Udem BJ, Kajekar R, Hunter DD, Myers AC. Neural integration and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:S213-20.
15. Belvisi MG. Airway sensory innervation as a target for novel therapies: an outdated concept? *Curr Opin Pharmacol.* 2003;3:239-43.
16. Springall DR, Cadieux A, Oliveira H, Su H, Royston D, Polak JM. Retrograde tracing shows that CGRP-immunoreactive nerves of rat trachea and lung originate from vagal and dorsal root ganglia. *J Auton Nerv Syst.* 1987;20:155-66.
17. Laghi F. Effect of inspiratory time and flow settings during assist-control ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2003 Feb;9(1):39-44.
18. Van Der Velden VH, Hulsman AR. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. *Neuroimmunomodulation.* 1999;6:145-59.
19. Miura M, Ichinose M, Kimura K, et al. Dysfunction of nonadrenergic noncholinergic inhibitory system after antigen inhalation in actively sensitized cat airways. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:70-4.
20. Page CP, Spina D. Beta2-agonists and bronchial hyperresponsiveness. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;31:143-62.
21. Barnes PJ. Is asthma a nervous disease?. *Chest.* 1995;107:119S-24S.
22. Fisher JT. The TRPV1 ion channel: implications for respiratory sensation and dyspnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;167:45-52.
23. Takemura M, Quarcoo D, Niimi A, et al. Is TRPV1 a useful target in respiratory diseases?. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21:833-9.
24. Myers AC, Udem BJ. Electrophysiological effects of tachykinins and capsaicin on guinea pig parasympathetic ganglia. *J Physiol.* 1993;470:665-79.
25. Richardson JD, Vasko MR. Cellular Mechanisms of Neurogenic Inflammation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:839-45.
26. Dib M, Zsengeller Z, Mitsialis A, et al. A paradoxical protective role for the proinflammatory peptide substance P receptor (NK1R) in acute hyperoxic lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297:L687-97.
27. Widdicombe JG. Overview of neural pathways in allergy and asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2003;16:23-30.
28. Szallasi A, Blumberg PM. Neurogenic component of phorbol ester-induced mouse skin inflammation. *Cancer Res.* 1989;49:6052-7.
29. Pisi G, Olivieri D, Chetta A. The airway neurogenic inflammation: clinical and pharmacological implications. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009;8:176-81.
30. Howarth PH, Springall DR, Redington AE, Djukanovic R, Holgate ST, Polak JM. Neuropeptide containing nerves in endobronchial biopsies from asthmatic and non asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995;13:288-96.
31. Toda N, Okamura T. The Pharmacology of Nitric Oxide in the Peripheral Nervous System of Blood Vessels. *Pharmacol Rev.* 2003;55:271-324.
32. Canning BJ, Chou YL. Cough sensors. I. Physiological and pharmacological properties of the afferent nerves regulating cough. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;187:23-47.
33. Fuller RW, Dixon CM, Barnes PJ. The bronchoconstrictor response to inhaled capsaicin in humans. *J Appl Physiol.* 1985;58:1080-4.

# Utilidad, validez y confiabilidad del ultrasonido en el diagnóstico de la osteoartritis: una revisión crítica

Mara Guinsburg<sup>1</sup>, Lucio Ventura-Ríos<sup>2</sup>, Araceli Bernal<sup>2</sup>, Cristina Hernández-Díaz<sup>2</sup>, Carlos Pineda<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup>Laboratorio de Ultrasonido Musculoesquelético y Articular, Instituto Nacional de Rehabilitación, México, D.F.

## Resumen

El ultrasonido (US) está ganando terreno sobre otras técnicas de imagen diagnóstica en el estudio de las lesiones elementales de la osteoartritis (OA). Debido a su resolución submilimétrica, el US tiene la capacidad de detectar alteraciones morfoestructurales mínimas, incluso desde sus etapas preclínicas o asintomáticas, en las tres estructuras articulares predominantemente afectadas por la OA: el cartílago articular, la membrana sinovial y el hueso subcondral. Hasta el momento, el US ha demostrado ser una herramienta muy sensible y útil en la detección de las anomalías que se presentan en los tejidos blandos tanto intra como periarticulares, incluidos la hipertrofia sinovial, los derrames y los quistes sinoviales, así como en el hueso subcondral, los osteofitos. Adicionalmente, la señal Doppler de poder (DP) correlaciona con la evidencia histológica de vascularización de la membrana sinovial. Con el objetivo de describir críticamente los hallazgos ultrasonográficos de la OA, su confiabilidad y validez como herramienta diagnóstica y de seguimiento, así como sus limitaciones, se realiza una revisión crítica de la literatura de la OA localizada en manos, caderas y rodillas.

**PALABRAS CLAVE:** OA. US. Ecografía. Cartílago. Sinovitis. Osteofitos.

## Abstract

Ultrasound is outstripping other diagnostic imaging techniques in the evaluation of osteoarthritis (OA). Due to its sub-millimetric resolution, ultrasound has the ability to detect minimal morphostructural abnormalities, even from preclinical or asymptomatic disease stages located in the main joint structures predominately affected by OA: articular cartilage, synovial membrane, and subchondral bone. As of today, ultrasound has proven to be a useful tool for the detection of abnormalities occurring within soft tissues, including synovial hypertrophy, fluid accumulation, and synovial cysts, as well as bony abnormalities, such as osteophyte formation. Additionally, power Doppler signal correlated with histologic evidence of synovial membrane vascularization. In order to describe the ultrasonographic findings of OA, its utility, reliability, and validity as a diagnostic and monitoring tool, a critical review of the literature of hand, hip, and knee OA is provided. (Gac Med Mex. 2013;149:509-20)

**Corresponding autor:** Carlos Pineda, carpineda@yahoo.com

**KEY WORDS:** Osteoarthritis. Ultrasound. Cartilage. Synovitis. Osteophyte.

## Introducción

La OA es una enfermedad cronicodegenerativa caracterizada por cambios mecánicos y eventos biológicos

que desestabilizan el equilibrio entre síntesis y degradación de la matriz extracelular del cartílago articular, alteraciones inflamatorias de la membrana sinovial y alteraciones biomecánicas en el hueso subcondral. Es la artropatía más frecuente en la población adulta, y una de las mayores causas de discapacidad física en la tercera edad, por lo que constituye un problema relevante de salud pública<sup>1</sup>. En los estudios epidemiológicos la OA se define siguiendo criterios

### Correspondencia:

\*Carlos Pineda

Instituto Nacional de Rehabilitación

Dirección de Investigación

Calz. México-Xochimilco, 289

Col. Arenal de Guadalupe, Del. Tlalpan, C.P. 14389, México, D.F.

E-mail: carpineda@yahoo.com

Fecha de recepción: 09-05-2013

Fecha de aceptación: 12-09-2013

clínicos y radiográficos; estos últimos se basan en la presencia de estrechamiento del espacio articular, osteofitos, esclerosis subcondral, quistes subcondrales y deformidad ósea<sup>1</sup>. Sin embargo, las características radiográficas de la OA no se correlacionan con los síntomas del paciente individual, y la utilidad de la radiografía en los ensayos clínicos y terapéuticos tiene diversas limitaciones. Por estas razones, se están implementando nuevas técnicas de imagen como complemento a la radiografía convencional, tanto en la práctica clínica como en el contexto de la investigación en OA, y una de ellas es el US<sup>2</sup>.

El objetivo de la presente revisión es describir los hallazgos ultrasonográficos de la OA, analizar su confiabilidad y validez como herramienta de diagnóstico y de seguimiento, así como sus limitaciones en la OA de manos, caderas y rodillas. Para conseguir este objetivo, es revisada y comentada críticamente la literatura pertinente publicada en los últimos cinco años.

## Ultrasonido y osteoartritis

La OA se caracteriza por cambios morfoestructurales en hueso, cartílago, membrana sinovial y tejidos blandos periarticulares. El cartílago presenta degeneración progresiva, lo que conlleva una alteración en la biomecánica articular. La sinovitis que característicamente es de grado moderado ha sido confirmada en OA, especialmente en pacientes con gonartrosis temprana<sup>3</sup>. Estas estructuras no son visibles a los rayos X; por lo tanto, no pueden ser valoradas directamente en la radiografía convencional.

La OA es una de las enfermedades reumáticas para las cuales los avances tecnológicos del US han mejorado significativamente nuestra habilidad para detectar cambios morfoestructurales tempranos, aun en las etapas preclínicas o asintomáticas de la enfermedad, gracias a su resolución submilimétrica. Las ventajas del US ya han sido descritas y no se limitan al hecho de que sea una técnica novedosa, sino también a que es costo efectiva y no invasiva. También provee información única que acorta la brecha entre la evaluación clínica y la radiológica. El US puede ser realizado en el consultorio, permite la evaluación repetida de las articulaciones periféricas, y la adquisición de imágenes en tiempo real nos facilita una valoración dinámica de las estructuras articulares, un aspecto no conseguido con otras técnicas de imagen. Por otro lado, posee ventajas adicionales como la facilidad de comparar con el lado contralateral y su capacidad métrica. Todas estas ventajas y atributos han posicionado el US como una

técnica de imagen útil para valorar integralmente la OA y su progresión, tanto en estudios *in vitro* como en la práctica clínica cotidiana de la reumatología<sup>4</sup>.

Las articulaciones diartrodiales o sinoviales afectadas por OA muestran un patrón común de alteraciones patológicas características en las diferentes técnicas de imagen. El patrón de afección está compuesto por un grupo de lesiones elementales; en el caso del US, existen diferentes lesiones elementales que han sido definidas por el grupo *Outcome Measures in Rheumatology* (OMERACT) y que se ubican en diferentes estructuras articulares<sup>5</sup>.

## Membrana sinovial

La hipertrofia sinovial es definida por OMERACT como «tejido intraarticular anormal hipoecoico (relativo al tejido adiposo subdérmico, pero a veces puede ser isoecoico o hiperecoico) no desplazable y pobremente compresible, que puede exhibir señal Doppler»<sup>5</sup>. Aunque esta definición fue desarrollada originalmente para la artritis reumatoide (AR), se ha adoptado para otras formas de artritis, particularmente la OA, ya que el proceso inflamatorio sinovial de estas dos enfermedades difiere más de forma cuantitativa que cualitativa<sup>6</sup>. La validez del criterio (grado o medida con que los resultados obtenidos con el instrumento predicen o se relacionan con los resultados que se obtienen con otros instrumentos ya validados que miden una variable similar) de la morfología sinovial en escala de grises detectada por US ha sido demostrada al compararla con la observación directa por artroscopia, y su validez de constructo (grado en que una medición se relaciona consistentemente con otras mediciones de acuerdo con hipótesis derivadas teóricamente y que conciernen a los conceptos o constructos que están siendo medidos) ha sido demostrada comparando con resonancia magnética (RM). Los hallazgos de sinovitis por US tienen una moderada correlación con la RM y la visualización directa por artroscopia, y pueden detectar más hipertrofia sinovial que el examen clínico, demostrado en OA de rodilla y manos<sup>2,7,8</sup>. Adicionalmente, la señal DP en OA correlaciona con la evidencia histológica de vascularización de la membrana sinovial en rodilla y cadera<sup>9,10</sup>.

## Líquido sinovial

El grupo OMERACT define la presencia de líquido sinovial visto por US como «material intraarticular anormal, hipoecoico o anecoico (relativo a la grasa subdérmica,

pero en ocasiones podría ser iso o hiperecoico) que es desplazable y compresible, pero no exhibe señal Doppler»<sup>5</sup>. Hay pocos trabajos que hayan estudiado el líquido sinovial, separándolo de la hipertrofia sinovial; la mayor parte considera ambas alteraciones en conjunto como «sinovitis»<sup>11</sup>. El diagnóstico diferencial entre el líquido y la hipertrofia sinovial es en ocasiones difícil; la clave es que la señal DP puede ser detectada en la sinovial, pero no en el líquido, y que el líquido es compresible y desplazable hacia otras áreas de la articulación, mientras que la hipertrofia sinovial no. En articulaciones profundas como la coxofemoral, donde se emplean transductores de baja frecuencia, rara vez se detecta señal DP y la compresión no es posible, por lo que puede ser difícil realizar esta distinción<sup>12</sup>. Comúnmente se pueden encontrar cantidades pequeñas o moderadas de derrame en las articulaciones con OA. El líquido sinovial puede verse como un material hipoeoico, heterogéneo, con puntos o *spots* ecogénicos, con o sin sombra acústica, generados por material proteináceo, fragmentos de cartílago, cristales y/o cuerpos libres calcificados. Se pueden observar detritus en el líquido sinovial en derrames de larga duración o en articulaciones con grave daño morfoestructural, o después de la inyección intraarticular de esteroides<sup>13</sup>.

### Cortical ósea

La superficie ósea, altamente ecogénica, es fácilmente demostrada en el US; sin embargo, la estructura interna del hueso no puede ser vista por US. Normalmente aparece como una línea hiperecoica continua, permitiendo la fácil identificación de cualquier defecto o excrecencia, como erosiones, irregularidades, fracturas, osteofitos y entesofitos. Los osteofitos representan una de las manifestaciones cardinales de la OA, y por tanto son una lesión elemental comúnmente descrita en la literatura sobre US de la OA<sup>12-14</sup>. Sin embargo, no hay aún un consenso sobre su definición, probablemente debido a que los osteofitos son fácilmente reconocidos por el US y su apariencia no se considera controversial. Algunas definiciones utilizadas incluyen: «una o múltiples irregularidades características en el perfil del hueso, localizadas en los bordes de las superficies articulares»<sup>12</sup>, «protrusiones corticales vistas en dos planos»<sup>15</sup> y «prominencia ósea en el borde del contorno normal del hueso o en el margen de la articulación, visto en dos planos perpendiculares»<sup>16</sup>. Hay poca evidencia sobre la validez del US para detectar osteofitos. En un estudio realizado en articulaciones pequeñas de la mano se encontró

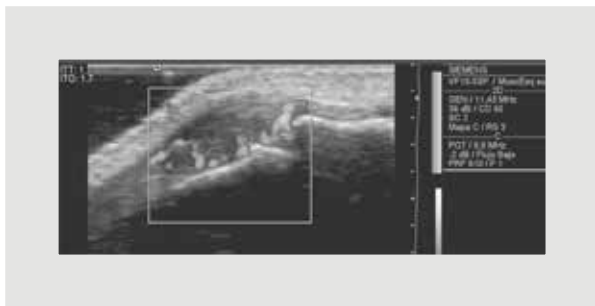
que el US detectó más osteofitos que la radiografía convencional<sup>17</sup>.

Las erosiones son la anomalía cortical más comúnmente estudiada en la literatura del US. *Outcome Measures in Rheumatology* publicó una definición para las erosiones de la AR: «pérdida de la continuidad de la superficie ósea a nivel intraarticular, que es visible en dos planos perpendiculares»<sup>5</sup>. La habilidad del US para detectar erosiones en AR ha sido validada comparándola con la tomografía, la RM y la radiografía convencional, tanto en las pequeñas articulaciones de manos y pies como en carpos, rodillas y hombros. En AR el US puede detectar erosiones más tempranamente que la radiografía convencional, lo cual podría tener implicaciones para estudiar los cambios corticales en OA antes del desarrollo de enfermedad radiográficamente evidente<sup>2</sup>. Uno de los pocos estudios que examinó la validez del US para detectar erosiones en OA en las pequeñas articulaciones de la mano encontró que el US era inferior a la radiografía convencional, lo cual podría explicarse por la presencia de osteofitos en el margen articular, cuya sombra acústica podría ocultar las erosiones infrayacentes<sup>18</sup>. Un estudio más reciente, que comparó la validez del US para detectar erosiones, encontró que el US en escala de grises es una técnica válida y confiable para evaluar erosiones en OA de mano, en comparación con la RM<sup>19</sup>. Otras anomalías de la cortical ósea en OA, como entesofitos e irregularidades óseas, no están suficientemente documentadas y definidas en la literatura.

### Cartílago

El cartílago hialino es fácilmente identificable por US, siempre y cuando haya una ventana acústica adecuada. El cartílago hialino normal tiene características sonográficas distintivas. Su ecoestructura es homogénea, hipoeoica o anecoica, dependiendo del nivel de ganancia utilizada<sup>20</sup>. Está limitado por un margen externo bien definido, el margen condrosinovial, el cual es lineal, ecogénico, nítido y más delgado que su contraparte más profunda, el margen osteocondral. En algunas articulaciones pueden realizarse maniobras específicas para incrementar el área de cartílago articular visible, por ejemplo la flexión máxima de la rodilla para evaluar el cartílago de la fosa intercondílea femoral, la flexión plantar que expone el cartílago del astrágalo o la flexión de las pequeñas articulaciones de las manos<sup>2</sup>. Las anomalías sonográficas del cartílago articular descritas en OA incluyen: pérdida de la nitidez de los márgenes del cartílago, ecotextura heterogénea e irregularidades en su grosor<sup>12,13</sup>. Los





**Figura 1.** Sinovitis proliferativa con señal DP en la segunda IFP en una paciente con OA erosiva. Obsérvese la distensión hipoecoica de la cavidad articular con hipervascularidad de la membrana sinovial y la presencia de osteofitos.

cambios morfoestructurales más tempranos vistos por US incluyen pérdida de la definición y formación de irregularidades en el borde condrosinovial. Esto progresa hasta la pérdida de la transparencia y homogeneidad de la capa de cartílago en sí misma. En etapas tardías de la OA se detecta por US adelgazamiento progresivo de la capa de cartílago, hasta la eventual denudación completa del hueso<sup>13,20</sup>.

### **Tendones y ligamentos**

La apariencia ultrasonográfica de tendones y ligamentos ha sido bien descrita. Las rupturas de tendón resultantes del roce del tendón con un osteofito u con irregularidades óseas pueden estar asociadas con OA y ser identificadas por US<sup>21</sup>. Quizás una de las lesiones más importantes relacionadas sea la entesopatía, la cual fue definida para US por OMERACT de la siguiente forma: «tendón o ligamento, y su unión al hueso, anormalmente hipoecoica (pérdida de la arquitectura fibrilar normal) y/o engrosada que ocasionalmente podría contener focos hiperecoicos consistentes con calcificaciones, visto en dos planos perpendiculares, que pueden exhibir señal Doppler y/o cambios óseos incluyendo entesofitos, erosiones o irregularidades»<sup>5</sup>. Está demostrado que el US puede detectar más sitios de enfermedad enteseal en OA del retropié que la radiografía convencional, y más que el examen clínico y la radiografía convencional en el hombro<sup>22</sup>.

### **El ultrasonido en la osteoartritis de la mano**

Junto con la afección de rodilla y cadera, la OA de la mano es uno de los tres subtipos más frecuentes de OA. El estudio Framingham estimó su prevalencia en el 26% de las mujeres y el 12% de los hombres

mayores de 70 años<sup>23</sup>. La falta de información directa proporcionada por la radiografía convencional sobre el cartílago, los tendones y la membrana sinovial ha estimulado en los últimos años el uso de técnicas de imagen más sensibles para el estudio de la OA de mano. Tanto la RM como el US han demostrado la presencia de inflamación sinovial, incluso a pesar de la ausencia de sinovitis clínicamente detectable. El US puede detectar sinovitis (hipertrofia y derrame sinovial), con o sin señal DP (Fig. 1), y cuantificar el grosor del cartílago<sup>24,25</sup>. En el año 2005, Iagnocco, et al. evaluaron 110 pacientes con OA de mano y compararon la presencia de erosiones en US *versus* radiología convencional, determinándose una menor sensibilidad del US que la radiología convencional, lo cual se explica por la presencia de osteofitos que limitan la ventana acústica y producen una sombra acústica que impide valorar las estructuras infrayacentes<sup>18</sup>. Pocos estudios habían sido publicados sobre US en OA de mano hasta el año 2008, cuando se publicaron tres trabajos del grupo de Helen Keen que sentaron las bases de lo que sería la evaluación de la OA de mano mediante US. En el primero, se comparó la detección de osteofitos y disminución del espacio articular (DEA) por US y radiología convencional<sup>17</sup>. Se evaluaron 1,106 articulaciones de 37 pacientes, tomando en cuenta de forma bilateral la primera carpometacarpiana (CMC), de la primera a la quinta metacarpofalángicas (MCF), la interfalángica (IF) del pulgar y de la segunda a la quinta interfalángicas proximales (IFP) y distales (IFD). Se definió osteofito como una protrusión cortical, en el margen articular, vista en dos planos. La DEA se documentó cuando la distancia entre los márgenes óseos articulares no parecía normal, o la sombra acústica producida por los osteofitos no permitía apreciar el espacio articular. En este trabajo, el US detectó más osteofitos que la radiografía convencional (40.5 vs 29.7%), y lo mismo ocurrió con la DEA (40.7 vs 23.6%). El hallazgo más sorprendente fue que un 10.3% de las MCF tenían osteofitos, mientras que la prevalencia publicada de afección de las MCF es de un 5%<sup>17</sup>.

En el segundo estudio, Keen, et al. publicaron un método ecográfico preliminar para cuantificar las anomalías de la OA de mano<sup>15</sup>. Para ello se realizó una exhaustiva revisión de la literatura, y un ejercicio de confiabilidad, entre expertos de seis países europeos. Se consensuó que se examinarían las mismas 15 articulaciones utilizadas en el primer estudio, y se evaluarían dominios de actividad y daño: hipertrofia sinovial y derrame (según las definiciones de OMERACT<sup>5</sup>), señal DP y osteofitos. El grado de sinovitis sería

determinado con una escala semicuantitativa de 0 a III (ausente, leve, moderada y grave), el DP y la osteofitosis se puntuarían de manera binaria, según estuvieran presentes o ausentes (0-1) y con escala semicuantitativa (0-3). Los resultados de la confiabilidad inter e intraobservador fueron desde buenos hasta casi perfectos ( $\kappa = 0.530$ ), mostrando mejores resultados en las escalas dicotómicas. En este trabajo las erosiones no fueron evaluadas, por la dificultad para valorarlas en articulaciones que tienen osteofitos<sup>15</sup>.

El tercer trabajo publicado por Keen tuvo como objetivo comparar los hallazgos ultrasonográficos con las alteraciones clínicas en pacientes con OA de mano<sup>8</sup>. Para ello estudiaron a 36 pacientes y 19 controles, y reportaron una cantidad significativamente mayor de osteofitos, DEA, sinovitis en escala de grises y DP entre los pacientes comparados con los controles ( $p < 0.001$  para todas las variables). Las articulaciones sintomáticas mostraron más lesiones elementales que las asintomáticas, con diferencia significativa. Pero ni la suma de las articulaciones afectadas ni la estimación semicuantitativa de la sinovitis correlacionaron con los hallazgos clínicos (escala visual análoga de dolor y global y *Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index* [AUSCAN]), lo cual se interpretó como debido a la complejidad de los mecanismos de dolor en la OA<sup>8</sup>.

Möller, et al. validaron la medición ultrasonográfica del cartílago articular de las pequeñas articulaciones de las manos, comparándola con medidas radiográficas de DEA, en 48 pacientes con AR, 18 pacientes con OA, 24 con artritis no clasificada de los dedos y 34 controles sanos. Se midió el cartílago articular de MCF y IFP, con flexión de 90°, con buena correlación entre las mediciones radiográficas y de US. Se encontró que el grosor del cartílago estaba más disminuido en la OA temprana sintomática que en la AR temprana, sugiriendo un daño del cartílago más grave y/o rápido en la OA. Con estos datos, la reducción de cartílago por US permitió discriminar entre OA temprana sintomática, AR temprana y articulaciones sanas<sup>26</sup>. La capacidad de discriminar articulaciones con OA de las normales con US también fue reportada por Arrestier, et al., quienes compararon los hallazgos por US en 55 pacientes con OA y 46 controles sanos. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de derrame sinovial en las IFP y tenosinovitis flexora entre pacientes y controles. En contraste, sí hubo una presencia significativamente mayor de derrame sinovial en las IFD de los pacientes con OA. Tampoco en este trabajo los hallazgos clínicos correlacionaron con hipertrofia o derrame en el US<sup>27</sup>.

Con respecto al cartílago articular, un estudio reportó que las articulaciones que más sinovitis presentaban eran las que menor grosor de cartílago tenían<sup>24</sup>. En este estudio se valoró la sinovitis y el grosor de cartílago articular en 25 pacientes con dos fenotipos de OA de mano (12 OA no erosiva y 13 OA erosiva) y en 10 controles sanos; se correlacionó con el daño radiográfico evaluado con las escalas de Kellgren-Lawrence<sup>28</sup> y Kallman<sup>29</sup>. Se encontró mayor positividad de DP en las articulaciones que tenían erosiones centrales. El grosor del cartílago fue significativamente menor en las articulaciones erosionadas. La positividad del DP se asoció significativamente con mayor daño radiológico y menor grosor del cartílago. Se encontró una correlación negativa entre el grosor del cartílago y las escalas radiográficas. Es de destacar que hasta el 10% de las articulaciones afectadas presentaban sinovitis, y se demostró una asociación entre sinovitis detectada por US y daño radiológico<sup>24</sup>. También el estudio de Kortekaas, et al. demostró que en las articulaciones de pacientes con OA erosiva se encuentran más signos ultrasonográficos de sinovitis e hipervascularidad que en otros tipos de OA de mano. Una de las observaciones más interesantes de este trabajo fue que incluso las articulaciones IF sin erosiones, en los pacientes con OA erosiva, demostraban más signos ultrasonográficos de inflamación, en comparación con las IF de pacientes con OA no erosiva. Estos resultados confirmaron la hipótesis del estudio de que factores tanto sistémicos como locales están involucrados en la evolución de las erosiones de la OA de manos, sugieren que la OA erosiva es un fenotipo que afecta todas las IF de un paciente, no solo las ya erosionadas, y podrían explicar por qué la evolución erosiva se ve más frecuentemente en pacientes que ya tienen erosiones<sup>30,31</sup>.

En 2011 se publicó un trabajo que validó el uso del US en OA de mano, comparándolo con RM como estándar de referencia. Se evaluaron las IFP e IFD de nueve pacientes con OA erosiva (162 articulaciones) y de cinco con OA no erosiva (90 articulaciones). Se observaron más erosiones con US y RM que con radiografía convencional. Los osteofitos se detectaron menos frecuentemente por RM y radiografía convencional que por US. Utilizando RM como método de referencia, la especificidad y sensibilidad del US fue alta para erosiones y sinovitis. El US pareció menos sensible que la RM para evaluar las IFD. Los autores concluyeron que el US es un método válido para evaluar tanto erosiones como cambios de tejidos blandos, comparado con la RM como método de referencia<sup>19</sup>.

Recientemente, se ha publicado otro trabajo que evalúa el rendimiento del US en la OA de mano, comparándolo con RM, radiografías y examen clínico, en este caso para la detección de osteofitos como lesión elemental. Se examinaron 3,771 articulaciones de 127 pacientes, incluyendo la primera CMC, de la primera a la quinta MCF, las IF y de la segunda a la quinta IFP e IFD. El US mostró buena sensibilidad y especificidad para el hallazgo de osteofitos, tomando la RM como referencia, con una buena concordancia entre ambos métodos, mientras que el US fue superior a la radiología convencional y al examen físico, lo cual podría deberse a la capacidad de evaluación multiplanar que tienen tanto el US como la RM<sup>32</sup>. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática sobre las propiedades métricas de las técnicas avanzadas de imagen para evaluar OA de mano<sup>33</sup>. Resaltamos los resultados del US:

- Validez: en cuatro estudios se compararon pacientes con OA de mano con controles sanos, encontrando diferencias significativas por US en cuanto a DEA<sup>8</sup>, osteofitos<sup>8</sup>, sinovitis<sup>8,24,27</sup>, señal DP<sup>8,24,27</sup> y derrame<sup>24,27</sup>. En cinco estudios se comparó el US con la radiología convencional para cambios estructurales. El US detectó más osteofitos<sup>16,34-36</sup>, erosiones<sup>35,36</sup> y DEA<sup>16</sup>; solo un estudio detectó menos erosiones con US<sup>18</sup>. Otros cuatro estudios compararon los hallazgos del US con características clínicas (articulaciones dolorosas y articulaciones tumefactas), demostrando una pobre correlación de estas con las medidas del US de escala de grises (sinovitis, derrame, DEA, osteofitos) y DP<sup>8,27,34,37</sup>.
- Confiabilidad interobservador: fue evaluada en tres estudios. En dos de ellos el acuerdo fue excelente ( $\kappa = 0.83-0.99$ ) para sinovitis, DP, derrame, osteofitos y erosiones<sup>19,36</sup>, mientras que en otro estudio fue de razonable a moderado para sinovitis, DP y osteofitos ( $\kappa = 0.229-0.530$ )<sup>15</sup>.
- Confiabilidad intraobservador: fue evaluada en cinco estudios. En cuatro de ellos, para un evaluador, fue de moderada a buena ( $\kappa = 0.62-0.94$ ) para sinovitis, DP, DEA, derrame y osteofitos; y fue buena para grosor del cartílago (IC: 0.96)<sup>8,24,34,35</sup>. El quinto estudio reportó para siete evaluadores una confiabilidad de pobre a excelente para sinovitis, DP y osteofitos ( $\kappa = 0.172-1.0$ )<sup>15</sup>.
- Sensibilidad al cambio: fue evaluada en dos estudios. Un estudio reportó disminución significativa de la señal DP y el derrame sinovial en pacientes tratados con ácido hialurónico (AH) intraarticular. Estas disminuciones correlacionaron con reducción del dolor<sup>38</sup>. Un segundo estudio reportó una

disminución pequeña pero no significativa de sinovitis en escala de grises y DP en pacientes tratados con metilprednisolona intramuscular<sup>39</sup>.

## El ultrasonido en la osteoartritis de cadera

La OA de cadera afecta aproximadamente al 10% de la población de entre 65 y 73 años, con una prevalencia que aumenta progresivamente con la edad<sup>40</sup>. Se han publicado pocos estudios sobre el uso del US en la articulación coxofemoral en el adulto, sobre todo enfocados a la presencia de derrame articular, sinovitis, osteofitos, y a su uso como guía para la inyección/aspiración intraarticular. Koski, et al. publicaron un artículo en el que evaluaban por US la cadera de pacientes con artropatías inflamatorias, tomando un límite de 7 mm entre la distancia del cuello femoral a la cápsula para definir derrame articular<sup>41</sup>. Poco tiempo después se publicaron datos recabados en una población de India, reportando esta distancia como significativa cuando era mayor a 9 mm, y lo adjudicaron a diferencias étnicas con la población caucásica<sup>42</sup>. El US de cadera fue comparado con la RM por Soini, et al., en pacientes con enfermedad reumática, para la detección de sinovitis, tomando como punto de corte una distancia entre el cuello femoral y la cápsula de 7 mm. En ese estudio, el US mostró un pobre desempeño comparado con la RM para la detección de sinovitis, con una especificidad de solo el 42%<sup>43</sup>.

Qvistgaard, et al. realizaron un estudio para investigar la concordancia inter e intra observador en OA de cadera, así como las evaluaciones del US globales de condiciones de hueso y tejidos blandos<sup>44</sup>. Para ello evaluaron a 100 pacientes consecutivos con OA de cadera según criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* (ACR) de 1991<sup>45</sup>. Se desarrolló un método de puntuación semicuantitativo con la siguiente escala para osteofitos femorales: 0 = ausencia, 1 = leve (irregularidad en la transición cartílago-hueso apenas visible), 2 = intermedio (osteofito bien definido, formación de «repisa» o irregularidades del cuello femoral) y 3 = grave (compromiso de todo el cuello femoral incluyendo formación de «repisa»). La escala de cabeza femoral (describe la parte visible) fue: 0 = redondeada, 1 = levemente aplanada (curvatura aún visible pero con un radio anormalmente grande), 2 = muy aplanada (sin curvatura visible) y 3 = sin contorno evidente (la cabeza femoral no puede ser vista por osteofitos o erosiones). Perfil sinovial: definido desde la superficie anterior de la cápsula hasta la

superficie anterior del cuello femoral; 0 = cóncavo (sigue la superficie del hueso), 1 = plano, 2 = convexo. Derrame sinovial: definido como una región hipoecoica dentro de los límites de la cápsula sinovial; 0 = ausente, 1 = dudoso, 2 = presente.

Como resultados, obtuvieron una confiabilidad intraobservador de buena a excelente para las escalas de osteofitos, cabeza femoral y líquido sinovial. La confiabilidad interobservador fue de moderada a buena para los mismos parámetros. Hubo un coeficiente de correlación débil entre la escala US y la evaluación radiográfica de Kellgren-Lawrence<sup>26</sup>. La evaluación US global y la sinovitis detectada por US tuvieron una asociación altamente significativa con la escala visual análoga de dolor durante la actividad. Este estudio sugiere que el US es un método reproducible para la evaluación de cambios en la superficie ósea y la inflamación articular<sup>44</sup>.

Recientemente, Iagnocco, et al. han publicado un estudio con 75 pacientes con OA de cadera, en los cuales han evaluado, mediante US, las anomalías tanto estructurales como inflamatorias a nivel de la articulación coxofemoral (derrame sinovial, hipertrofia sinovial, presencia de señal DP, osteofitos) y el tejido blando periarticular (bursitis de iliopsoas, bursitis trocantérica, tendinopatía del iliopsoas, del glúteo medio y del glúteo menor). El US detectó derrame en el 50% de las articulaciones, hipertrofia sinovial en el 41.3%, señal DP en el 0.7% y osteofitos en el 77.3%. A nivel periarticular, se encontró bursitis trocantérica en el 24.7% de los pacientes, tendinopatía glútea en el 22.7%, del iliopsoas en el 7.3% y bursitis del iliopsoas en el 1.3%. La presencia de dolor de cadera actual o previo correlacionó significativamente con la presencia de derrame ( $p = 0.01$ ) y la edad y la duración de la enfermedad correlacionaron significativamente con la presencia de osteofitos ( $p = 0.01$ ). Se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos de pacientes sintomáticos y asintomáticos para derrame sinovial ( $p = 0.003$ ). Con todos estos datos, se concluye que el US es útil para evaluar el daño tanto estructural como inflamatorio y para diferenciar el compromiso articular del periarticular. Además, el US detectó anomalías incluso en los pacientes asintomáticos, confirmando que el US es más sensible que el examen clínico<sup>46</sup>.

Como conclusión, podemos decir que el US de la articulación coxofemoral es limitado, comparado con articulaciones más superficiales, pero aun así de gran utilidad para la evaluación de daño estructural en la OA de cadera. Más interesante aún es la posibilidad de valorar las estructuras blandas periarticulares

mediante US, ya que pueden ser el origen del dolor en la OA de cadera.

## El ultrasonido en la osteoartritis de rodilla

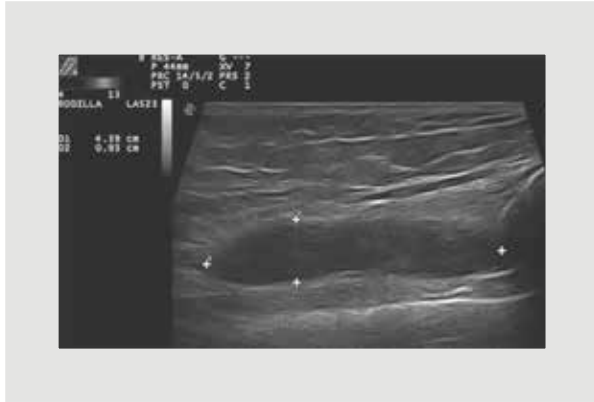
La OA de rodilla es la artropatía más frecuente, y determina un problema de salud pública relevante, no solo por los costos directamente atribuibles al tratamiento, sino también por el gasto en estudios complementarios de imagen<sup>47,48</sup>.

Las recomendaciones para la adquisición de imágenes para la articulación de la rodilla fueron descritas por *European League Against Rheumatism* (EULAR)<sup>49</sup>.

En OA de rodilla, las características que han sido descritas son sinovitis (derrame y/o hipertrofia sinovial), osteofitos y adelgazamiento del cartilago. Además, se pueden visualizar extrusión meniscal y rupturas, con desplazamiento de los ligamentos colaterales, y presencia de quiste de Baker.

### Sinovitis

En la OA, la hipertrofia sinovial puede ser visualizada en el receso suprapatelar como una sinovial plana engrosada, o con protrusiones frondosas que se extienden dentro de los recesos articulares (Fig. 2). La hipertrofia sinovial detectada por US es frecuente, aunque la prevalencia varía dependiendo de la definición utilizada y la población en estudio<sup>2</sup>. El US es un instrumento válido y confiable para valorar la sinovitis en rodilla, comparado con la RM o la artroscopia, en pacientes con artropatías inflamatorias y OA<sup>50,51</sup>. El grupo EULAR estudió a 600 pacientes con OA de rodilla según criterios ACR<sup>52</sup>. El objetivo fue determinar la prevalencia de sinovitis (hipertrofia sinovial o derrame sinovial) por US, y evaluar su correlación con parámetros clínicos. Encontraron que un 2.7% de los pacientes tenían solo sinovitis, el 14.2% tenían tanto sinovitis como derrame, el 29.5% tenían solo derrame y el 53.7% no tenían ningún signo ecográfico de inflamación. La sinovitis por US correlacionó con enfermedad avanzada radiológicamente, con derrame en el examen físico y con gonalgia de empeoramiento súbito. La prevalencia de signos de inflamación de rodilla en pacientes con OA fue bastante alta, llegando a un 47%<sup>7</sup>. Walther, et al. compararon la presencia de señal DP en pacientes con OA y AR, con hallazgos histológicos en la artroscopia. Se demostró correlación para los pacientes con AR, pero no pudo demostrarse para los pacientes con OA, probablemente debido a que lo que se señalaba como hipertrofia



**Figura 2.** Sinovitis mixta del receso suprapatelar. Se muestran las dimensiones del receso; en su interior se observan imágenes hipoeoicas que corresponden a hipertrofia sinovial y anecoicas a derrame sinovial.

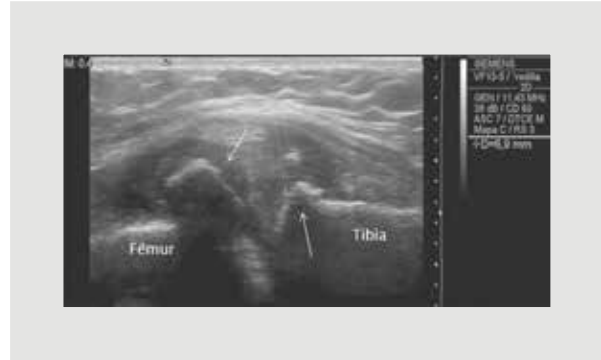
sinovial podía corresponder a detritus, coágulos de sangre o fibrina<sup>10</sup>.

### Osteofitos

La lesión elemental más específica para OA son los osteofitos (Fig. 3). Sin embargo, hay muy poca evidencia sobre la validez del US para evaluar esta característica de la OA; solamente dos estudios definieron la apariencia ultrasonográfica de los osteofitos, y fueron realizados en OA de manos<sup>53</sup>. En un trabajo publicado por Abraham AM, et al., en el cual se evaluaron 20 pacientes para establecer la validez de las características ultrasonográficas de la OA de rodilla, se encontró una excelente correlación interobservador para la presencia de osteofitos, y una validez moderada en la comparación del hallazgo de osteofitos por US y radiografía convencional<sup>54</sup>.

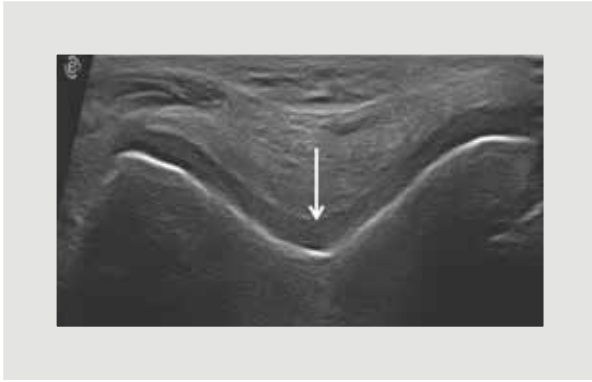
### Alteraciones del cartílago

En 1984, Aisen, et al. propusieron utilizar el US para evaluar el cartílago articular. Además de la medida de su grosor, creían que la claridad y la nitidez del cartílago correlacionaban mejor con el estatus clínico<sup>55</sup>. El mismo grupo, en 1990, comparó los hallazgos por US del cartílago femoral con muestras de cirugía de reemplazo articular y encontraron que los distintos grados ecográficos de claridad y nitidez del cartílago eran predictores cuantitativos de cambios patológicos más confiables, mientras que la medición del grosor era menos confiable a medida que se incrementaba la gravedad del daño<sup>56</sup>. Grassi, et al., en un estudio que comparó el cartílago femoral de pacientes con OA y



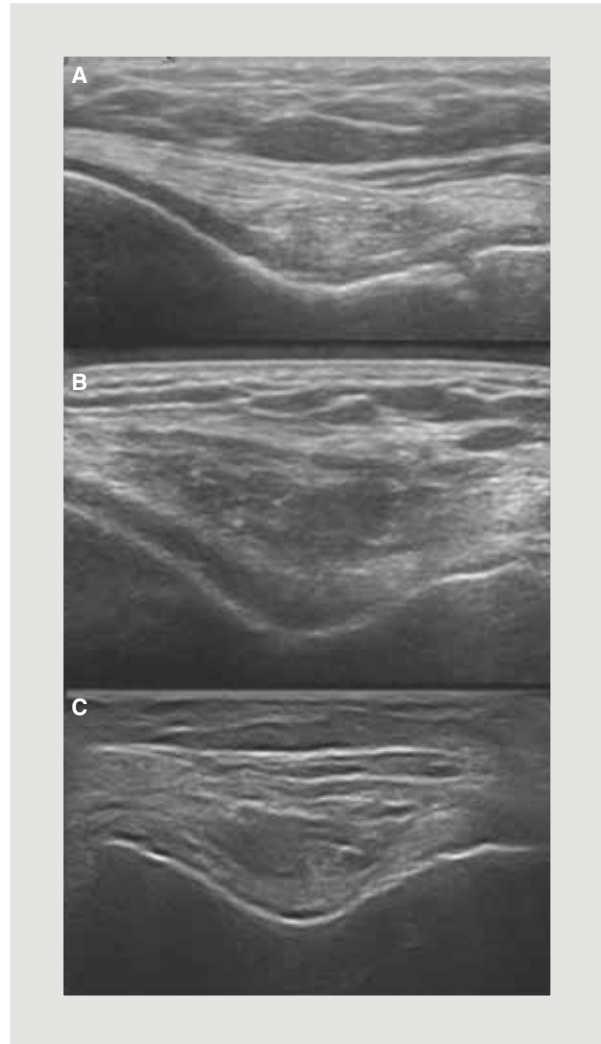
**Figura 3.** Osteofitosis. Examen longitudinal de rodilla. Las flechas muestran osteofitos en fémur y tibia. El osteofito de mayor dimensión proyecta sombra acústica sobre la superficie del fémur.

sujetos asintomáticos, concluyeron que todas estas características deberían combinarse para evaluar integralmente el daño del cartílago articular<sup>57</sup>. En base a esta premisa, Lee, et al. evaluaron por US a 95 pacientes en espera de artroplastia total, y desarrollaron una escala para valorar el cartílago, que luego validaron comparándola con la histología de la pieza quirúrgica. En esta escala, un grado 0 indica cartílago normal, anecoico, definición de sus márgenes y grosor uniforme. El grado I indica margen mal definido, o parcialmente hipoeoico, sin cambios de grosor (Fig. 4). El grado III corresponde a un margen mal definido y totalmente hipoeoico. Si el margen es muy difícil de definir y la banda es completamente hipoeoica, se codifica un grado IV. Si el grosor tiene un cambio marcado, corresponde al grado V, y al grado VI si la banda de cartílago no puede visualizarse. Esta clasificación US mostró una correlación significativa con las mediciones del cartílago *in vivo*, observándose mayor correlación, con un mayor ángulo de flexión de la rodilla, demostrando de esta manera la validez del método<sup>58</sup>. En 2009 Naredo, et al. evaluaron con US el cartílago femoral de ocho cadáveres; luego las rodillas fueron disecadas, y se evaluó macroscópicamente la integridad del cartílago de los cóndilos femorales. El acuerdo entre las medidas del grosor del cartílago femoral anatómicas y por US fue bueno para el cartílago medial, pero pobre para el lateral y la fosa intercondílea. Esta diferencia era considerablemente alta en una rodilla que tenía el cartílago gravemente dañado. Después de eliminar esa rodilla del análisis, se obtuvieron mejores correlaciones para cartílago medial y fosa intercondílea, concluyendo que la medición US del cartílago femoral era precisa en el cartílago normal-moderadamente dañado<sup>59</sup>. Koski, en 2012, publicó un artículo comparando una escala US para valorar



**Figura 4.** Tróclea femoral. Examen transversal. El cartílago articular se observa como una banda hipoeoica con margen condrosinovial mal definido (flecha), sin cambios de su grosor ni alteraciones en el hueso subcondral.

cartílago femoral, con la clasificación de Noyes del aspecto del cartílago por artroscopia<sup>60</sup>. Se evaluaron 40 pacientes con OA de rodilla con indicación de artroscopia, y se aplicó la siguiente clasificación por US: grado 0 = normal: banda anecoica monótona, con interfaces anterior y posterior agudas e hiperecoicas; grado I = leve: pérdida de la agudeza de las interfaces del cartílago y/o ecogenidad aumentada del cartílago; grado IIA = cambios moderados: además de los cambios del grado I, adelgazamiento local menor al 50%; grado IIB = adelgazamiento local mayor al 50% pero menos del 100%; grado III = cambios degenerativos graves: pérdida total del cartílago (Fig. 5). Estas observaciones se realizaron en tres puntos: lateral, medial y en la fosa intercondílea. El estudio mostró que las propiedades métricas del método para detectar los cambios artroscópicos del cartílago variaban mucho dependiendo del sitio de medición. La especificidad fue buena en la fosa intercondílea y en el cóndilo lateral, pero no en el cóndilo medial. La sensibilidad fue buena solo en el cóndilo medial. Por otro lado, los valores predictivos negativos permanecieron siempre bajos, entre el 24 y el 46%. La mayor correlación entre US y artroscopia la obtuvo la suma de la puntuación de los tres sitios del cartílago femoral. Estos resultados indicaron que un examen US anormal es un fuerte indicador de cambios degenerativos del cartílago en la artroscopia. Por otro lado, un hallazgo negativo en el US no descarta cambios degenerativos artroscópicos<sup>61</sup>. Podemos concluir entonces que el US es un método válido y reproducible para valorar el cartílago femoral en OA, no solo mediante mediciones de su grosor, sino evaluando sus características, la ecogenidad de la banda de cartílago, los bordes hiperecoicos y afilados, y su grosor homogéneo. Hay

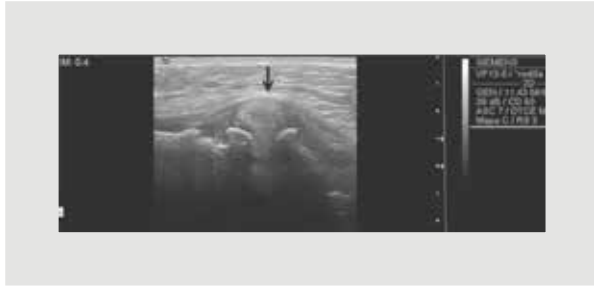


**Figura 5.** Clasificación de daño cartilaginosa de rodilla de Koski. **A:** grado IIA = cambios moderados del cartílago con adelgazamiento local menor al 50%. **B:** grado IIB = adelgazamiento local mayor al 50% pero menor del 100%. **C:** grado 3 = cambios degenerativos graves: pérdida total del cartílago.

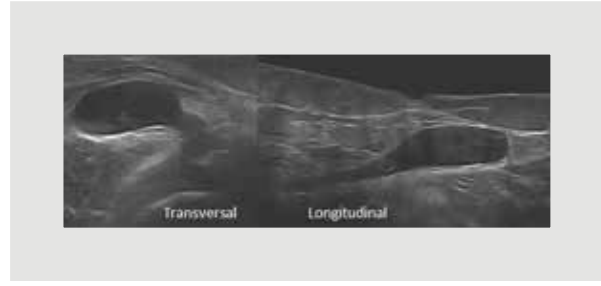
que tener en cuenta las limitaciones importantes que tiene este método, como la dificultad para valorar la totalidad de la zona de carga del cartílago femoral por la falta de una ventana acústica adecuada.

### **Protrusión meniscal**

La protrusión meniscal se definió como una distancia entre el borde periférico del menisco y el borde del patillo tibial mayor a 2 mm. En un estudio se encontró protrusión del cuerno anterior del menisco medial, asociado con desplazamiento del ligamento colateral medial en el 61.1% de las rodillas evaluadas, que se asoció con mayores niveles de dolor en movimiento y en reposo, con dolor en la región medial de la rodilla, derrame,



**Figura 6.** Protrusión del menisco medial de la rodilla. El menisco pierde su forma de triángulo con base superior y vértice dirigido al interior de la articulación; se proyecta por fuera del borde superior de la tibia y provoca distensión del ligamento colateral medial (flecha).



**Figura 7.** Quiste de Baker visto en planos ortogonales. Obsérvese la distensión hipoanecoica de la bursa gastrocnemiosemimembranosa.

quiste de Baker, mayor duración de la enfermedad, mayor índice de masa corporal, dolor en la región anserina y mayor daño radiológico. El grado de protrusión del menisco medial por US tuvo una correlación moderada con la pérdida del espacio articular femorotibial medial en la radiografía convencional<sup>62</sup>. Chung-Hung K, et al. publicaron un trabajo realizado en 238 rodillas en el cual definieron la protrusión meniscal como la distancia desde el borde de la tibia hasta el borde más externo del menisco, y compararon con los hallazgos en la radiografía convencional de pacientes con OA y sujetos normales. La media de la protrusión meniscal medial en los pacientes con OA fue de  $4.3 \pm 1.9$  mm y en el grupo control fue de  $0.7 \pm 0.6$ , con diferencia estadísticamente significativa. También se encontró mayor protrusión en un subgrupo de pacientes con OA radiológicamente más grave, comparados con los pacientes con OA leve-moderada<sup>63</sup> (Fig. 6) Estos hallazgos hacen que la valoración del menisco por US sea una herramienta muy importante para diferenciar los distintos orígenes del dolor en la región medial de la rodilla y pes anserina, muy frecuentemente hallados en los pacientes con OA, que muchas veces es confundido con bursitis o tendinitis anserina.

### Quiste de Baker

Representa la acumulación de fluido que distiende la bursa gastrocnemiosemimembranosa, por comunicación con la cápsula articular, y que se asocia con la OA de rodilla<sup>64</sup>. La imagen US del quiste de Baker es una colección líquida en la región posterior de la rodilla, entre el tendón del semimembranoso y el gastrocnemio medial. El líquido puede ser anecoico o hipoanecoico, y puede encontrarse envolviendo el tendón del gastrocnemio medial en el plano axial, cerca de la línea media (Fig. 7). La presencia de líquido entre el

tendón del semimembranoso y el gastrocnemio medial fue la característica US más útil en el diagnóstico de quiste de Baker, en el trabajo realizado por Ward, et al., en 2001. En este trabajo, la identificación de fluido en esta región, en presencia de una masa o quiste en la región posteromedial de la rodilla, fue indicativa de quiste de Baker, con un 100% de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, en comparación con la RM. En este estudio, de 789 pacientes que se habían realizado el US de rodilla por diferentes causas, se encontró una prevalencia de quiste de Baker del 58%<sup>65</sup>.

En los últimos años, se ha estudiado la asociación entre la gravedad del daño evaluado por US y los biomarcadores de recambio óseo, de cartílago y de inflamación sinovial. Los marcadores bioquímicos son moléculas de matriz del tejido conectivo que se liberan a los fluidos biológicos durante el proceso de recambio tisular. Varios marcadores bioquímicos de hueso, cartílago y sinovial se han descrito en pacientes con OA. Por ejemplo, los niveles de AH sérico y de péptido oligomérico de cartílago (COMP) se encuentran elevados en pacientes con OA y tienen una correlación positiva con la gravedad radiográfica<sup>66</sup>. El AH generalmente se considera un marcador de sinovitis y es sintetizado por los sinoviocitos. El COMP es una glicoproteína de matriz extracelular sintetizado en condrocitos y sinoviocitos, y es un marcador del metabolismo de los condrocitos. La osteocalcina (OC) es una proteína de matriz ósea no colágena y un marcador de formación de matriz ósea. Estos tres marcadores fueron considerados en un estudio realizado por Jung, et al., y sus niveles séricos se compararon con los hallazgos por US, en pacientes con OA de rodilla. Los hallazgos revelaron que un mayor nivel sérico de estos marcadores correlacionaba con una mayor gravedad de la OA por US. Los pacientes que tenían osteofitos mediales más grandes mostraron niveles más elevados

de AH y COMP que aquellos con osteofitos pequeños. Los niveles de AH fueron significativamente mayores en aquellos pacientes con más derrame sinovial y/o proliferación sinovial. Además, la gravedad de la distensión capsular también tuvo buena correlación con los niveles de AH y COMP. Los niveles de OC sérica no mostraron ninguna asociación con los parámetros US. Estos hallazgos sugieren que las características US de los pacientes con OA de rodilla, tanto en hueso como en tejidos blandos, están directamente reflejadas en los marcadores bioquímicos medidos en sangre periférica<sup>67</sup>. Inspirándose en estos resultados, en 2009 se publicó otro trabajo que relacionaba biomarcadores de recambio de hueso y cartílago con hallazgos US en 106 pacientes con OA temprana de rodilla. En este estudio se encontró que en las mujeres los niveles de propéptido de procolágeno aminoterminal de tipo I (PINP), un marcador de síntesis ósea, telopéptidos C terminales entrecruzados del colágeno de tipo 1 (CTX-1), marcador de degradación y OC estaban asociados con calcificación del tendón del cuádriceps. En el grupo de mujeres posmenopáusicas, se observó una fuerte correlación entre fragmentos urinarios de telopéptidos C terminales de colágeno de tipo 2 (Tx-2), marcador de degradación de cartílago y calcificación del tendón patelar. En hombres, la calcificación del tendón estaba relacionada con la síntesis de cartílago, basado en su marcador propéptido aminoterminal de procolágeno de tipo 2 (PIIANP). En mujeres, encontraron que el derrame sinovial se relacionaba directamente con los niveles de COMP, e inversamente a los niveles de PIIANP. Estos hallazgos sugieren que la sinovitis puede predisponer a la degradación de los tejidos articulares y/o la inhibición de la síntesis de cartílago. La presencia de quiste de Baker se asoció con degradación de cartílago en mujeres premenopáusicas, visto por la relación inversa con los niveles de PIIANP. Notablemente, en mujeres posmenopáusicas, la presencia de quiste de Baker estuvo acompañada de degradación de colágeno de tipo 2, evaluado por CTx-2. En las mujeres se observó una correlación entre los niveles de CTx-2 y osteofitos femorales, lo cual puede indicar la destrucción del cartílago articular. En hombres se vio una correlación directa positiva entre los valores de CTx-2 y los defectos en la estructura del cartílago. También se asociaron los niveles de COMP a los cambios degenerativos en el menisco<sup>68</sup>.

En conclusión, el US cobra una importancia creciente en la evaluación de la OA; puede evaluar tanto la superficie ósea como los tejidos blandos intra y

extraarticulares. El US es seguro, rápido de realizar y cada vez más accesible en la práctica clínica, y ha demostrado ser más sensible que el examen clínico y la radiología convencional para detectar algunas alteraciones. Además, está validado como método eficaz, comparado con la RM, para evaluar el cartílago y los tejidos blandos; se ha demostrado su correlación con algunas características clínicas de los pacientes<sup>69,70</sup>. Queda pendiente alcanzar una mayor estandarización en su adquisición y una mayor validación de sus definiciones y escalas de cuantificación del daño morfoestructural.

## Bibliografía

- Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:515-29.
- Keen HI, Conaghan PG. Usefulness of ultrasound in Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35:503-19.
- Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1263-7.
- Saied A, Cherin E, Gaucher H, et al Assessment of articular cartilage and subchondral bone: subtle and progressive changes in experimental osteoarthritis using 50 MHz echography in vitro. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1378-86.
- Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32:2485-7.
- Haraoui B, Pelletier JP, Cloutier JM, Faure MP, Martel-Pelletier J. Synovial membrane histology and immunopathology in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. In vivo effects of antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum.* 1991;34:53-63.
- D'Agostino MA, Conaghan P, Le Bars M, et al. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 1: prevalence of inflammation in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1703-9.
- Keen HI, Wakefield RJ, Grainger AJ, Hensor EM, Emery P, Conaghan PG. An ultrasonographic study of osteoarthritis of the hand: synovitis and its relationship to structural pathology and symptoms. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1756-63.
- Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Kirschnner S, Gohlke F. Synovial tissue of the hip at power Doppler US: correlation between vascularity and power Doppler US signal. *Radiology.* 2002;225:225-31.
- Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:331-8.
- Balint PV, Kane D, Hunter J, McInnes IB, Field M, Sturrock RD. Ultrasound guided versus conventional joint and soft tissue fluid aspiration in rheumatology practice: a pilot study. *J Rheumatol.* 2002;29:2209-13.
- Delle Sedie A, Riente L, Bombardieri S. Limits and perspectives of ultrasound in the diagnosis and management of rheumatic diseases. *Mod Rheumatol.* 2008;18:125-31.
- Grassi W, Filippucci E, Farina A. Ultrasonography in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(6 Suppl 2):19-23.
- Qvistgaard E, Torp-Pedersen S, Christensen R, Bliddal H. Reproducibility and interreader agreement of a scoring system for ultrasound evaluation of hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1613-9.
- Keen HI, Lavie F, Wakefield RJ, et al. The development of a preliminary ultrasonographic scoring system for features of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:651-5.
- Pineda C, Hernández-Díaz C, Peña A, Villaseñor-Ovies P. The place of ultrasonography in knee joint osteoarthritis: an update. *Int J Clin Rheumatol.* 2011;6:635-42.
- Keen HI, Wakefield RJ, Grainger A, Hensor EM, Emery P, Conaghan PG. Can ultrasonography improve on radiographic assessment in osteoarthritis of the hands? A comparison between radiographic and ultrasonographic detected pathology. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1116-20.
- Iagnocco A, Filippucci E, Ossandon A, et al. High resolution ultrasonography in detection of bone erosions in patients with hand osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:2381-3.
- Wittoek R, Jans L, Lambrecht V, Carron P, Verstraete K, Verbruggen G. Reliability and construct validity of ultrasonography of soft tissue



- and destructive changes in erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a comparison with MRI. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:278-83.
20. Meenagh C, Filippucci E, Iagnocco A, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist VIII. Ultrasound imaging in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:172-5.
  21. Zamorani MP, Valle M. *Bones and Joints*. En: Bianchi S, Martinoli C. *Ultrasound of the musculoskeletal system*. Berlin: Springer; 2007. p. 168.
  22. Falsetti P, Frediani B, Fioravanti A, et al. Sonographic study of calcaneal entheses in erosive osteoarthritis, nodal osteoarthritis, rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2003;32:229-34.
  23. Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, Chaisson CE, Aliabadi P, Felson DT. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:1021-7.
  24. Mancarella L, Magnani M, Addimanda O, Pignotti E, Galletti S, Meliconi R. Ultrasound-detected synovitis with power Doppler signal is associated with severe radiographic damage and reduced cartilage thickness in hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:1263-8.
  25. Haugen IK, Bøyesen P. Imaging modalities in hand osteoarthritis –status and perspectives of conventional radiography, magnetic resonance imaging, and ultrasonography. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:248-56.
  26. Möller B, Bonel H, Rotzetter M, Villiger PM, Ziswiler HR. Measuring finger joint cartilage by ultrasound as a promising alternative to conventional radiograph imaging. *Arthritis Rheum*. 2009;61:435-41.
  27. Arrestier S, Rosenberg C, Etchepare F, et al. Ultrasound features of non-structural lesions of the proximal and distal interphalangeal joints of the hands in patients with finger osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2011;78:65-9.
  28. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiologic assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494-501.
  29. Kallman DA, Wigley FM, Scott WW Jr, Hochberg MC, Tobin JD. New radiographic grading scales for osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1989;32:1584-91.
  30. Bijsterbosch J, van Bemmel JM, Watt I, et al. Systemic and local factors are involved in the evolution of erosions in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:326-30.
  31. Kortekaas MC, Kwok WY, Reijnen M, Huizinga TW, Kloppenburg M. In erosive hand osteoarthritis more inflammatory signs on ultrasound are found than in the rest of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012. [Epub ahead of print].
  32. Mathiessen A, Haugen IK, Slatkowsky-Christensen B, Bøyesen P, Kvien TK, Hammer HB. Ultrasonographic assessment of osteophytes in 127 patients with hand osteoarthritis: exploring reliability and associations with MRI, radiographs and clinical joint findings. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:51-6.
  33. Saltzher MS, Selles RW, Bierma-Zeinstra SM, et al. Metric properties of advanced imaging methods in osteoarthritis of the hand: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2013. [Epub ahead of print].
  34. Kortekaas MC, Kwok WY, Reijnen M, Huizinga TW, Kloppenburg M. Osteophytes and joint space narrowing are independently associated with pain in finger joints in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1835-7.
  35. Vlychou M, Koutroumpas A, Malizos K, Sakkas LI. Ultrasonographic evidence of inflammation is frequent in hands of patients with erosive osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17:1283-7.
  36. Wittoek R, Carron P, Verbruggen G. Structural and inflammatory sonographic findings in erosive and non-erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2173-6.
  37. Kortekaas MC, Kwok WY, Reijnen M, Watt I, Huizinga TW, Kloppenburg M. Pain in hand osteoarthritis is associated with inflammation: the value of ultrasound. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1367-9.
  38. Klausner AS, Faschingbauer R, Kupferthaler K, et al. Sonographic criteria for therapy follow-up in the course of ultrasound-guided intra-articular injections of hyaluronic acid in hand osteoarthritis. *Eur J Radiol*. 2012;81:1607-11.
  39. Keen HI, Wakefield RJ, Hensor EM, Emery P, Conaghan PG. Response of symptoms and synovitis to intra-muscular methylprednisolone in osteoarthritis of the hand: an ultrasonographic study. *Rheumatology*. 2010;49:1093-100.
  40. Guillemin F, Rat AC, Mazieres B, et al. 3000 Osteoarthritis group. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:1314-22.
  41. Koski JM, Anttila P, Hämäläinen M, Isomäki H. Hip joint ultrasonography: correlation with intra-articular effusion and synovitis. *Br J Rheumatol*. 1990;29:189-92.
  42. Sada PN, Rajan P, Jeyaseelan L, Washburn MC. Standards for ultrasonographic measurements of the hip joint in Indian adults. *Skeletal Radiol*. 1994;23:111-2.
  43. Soini I, Kotaniemi A, Kautiainen H, Kauppi M. US assessment of hip joint synovitis in rheumatic diseases. A comparison with MR imaging. *Acta Radiol*. 2003;44:72-8.
  44. Qvistgaard E, Torp-Pedersen S, Christensen R, Bliddal H. Reproducibility and inter-reader agreement of a scoring system for ultrasound evaluation of hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1613-9.
  45. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991;34:505-14.
  46. Iagnocco A, Filippucci E, Riente L, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist XXI. Sonographic assessment of the hip in OA patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:652-7.
  47. Felson DT. Clinical practice: osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2006;354:841-8.
  48. Iagnocco A, Meenagh G, Riente L, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist XXIX. Sonographic assessment of the knee in patients with osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:643-6.
  49. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, et al. Working Group for Musculoskeletal Ultrasound in the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies including Therapeutic Trials. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:641-9.
  50. Fiocco U, Cozzi L, Rubatelli L, et al. Long-term sonographic follow-up of rheumatoid and psoriatic proliferative knee joint synovitis. *Br J Rheumatol*. 1996;35:155-63.
  51. Karim Z, Brown AK, Quinn M, et al. Validation and Reproducibility of Ultrasonography in the Detection of Synovitis in the Knee. *Arthritis Rheum*. 2004;50:387-94.
  52. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986;29:1039-49.
  53. Keen HI, Wakefield RJ, Conaghan P. A systematic review of ultrasonography in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:611-9.
  54. Abraham AM, Goff I, Pearce MS, Francis RM, Birrell F. Reliability and validity of ultrasound imaging of features of knee osteoarthritis in the community. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2011;12:1-8.
  55. Aisen AM, McCune WJ, MacGuire A, et al. Sonographic evaluation of the cartilage of the knee. *Radiology*. 1984;153:781-4.
  56. McCune WJ, Dedrick DK, Aisen AM, MacGuire A. Sonographic evaluation of osteoarthritic femoral condyle cartilage: correlation with operative findings. *Clin Orthop*. 1990;254:230-5.
  57. Grassi W, Lamanna G, Farina A, Cervini C. Sonographic imaging of normal and osteoarthritic cartilage. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;28:398-403.
  58. Lee CL, Huang MH, Chai CY, Chen CH, Su JY, Tien YC. The validity of in vivo ultrasonographic grading of osteoarthritic femoral condylar cartilage: a comparison with in vitro ultrasonographic and histologic gradings. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:352-8.
  59. Naredo E, Acebes C, Möller I, et al. Ultrasound validity in the measurement of knee cartilage thickness. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1322-7.
  60. Noyes FR, Stabler CL. A system for grading articular cartilage lesions at arthroscopy. *Am J Sports Med*. 1989;17:505-13.
  61. Saarakkala S, Waris P, Waris V, et al. Diagnostic performance of knee ultrasonography for detecting degenerative changes of articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20:376-81.
  62. Naredo E, Cabero F, Palop MJ, Collado P, Cruz A, Crespo M. Ultrasonographic findings in knee osteoarthritis: A comparative study with clinical and radiographic assessment. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:568-74.
  63. Ko CH, Chan KK, Peng HL. Sonographic Imaging of Meniscal Subluxation in Patients with Radiographic Knee Osteoarthritis. *J Formos Med Assoc*. 2007;106:700-7.
  64. Miller TT, Staron RB, Koenigsberg T, Levin TL, Feldman F. MR imaging of Baker cysts: association with internal derangement, effusion, and degenerative arthropathy. *Radiology*. 1996;201:247-50.
  65. Ward EE, Jacobson JA, Fessell DP, Hayes CW, van Holsbeeck M. Sonographic Detection of Baker's Cysts: Comparison with MR Imaging. *Am J Roentgenol*. 2001;176:373-80.
  66. Garnero P, Piperno M, Gineyts E, Christgau S, Delmas PD, Vignon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:619-26.
  67. Jung YO, Do JH, Kang HJ, et al. Correlation of sonographic severity with biochemical markers of synovium and cartilage in knee osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:253-9.
  68. Kumm J, Tamm A, Lintrop M, Tamm AI. Association Between Ultrasonographic Findings and Bone/Cartilage Biomarkers in Patients with Early-Stage Knee Osteoarthritis. *Calcif Tissue Int*. 2009;85:514-22.
  69. Mermerci BB, Garip Y, Uysal RS, et al. Clinic and ultrasound findings related to pain in patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1055-62.
  70. Tarhan S, Unlu Z. Magnetic resonance imaging and ultrasonographic evaluation of the patients with knee osteoarthritis: a comparative study. *Clin Rheumatol*. 2003;22:181-8.

# El factor de necrosis tumoral $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) en las enfermedades cardiovasculares: biología molecular y genética

José Manuel Fragoso Lona<sup>1</sup>, Mónica Sierra Martínez<sup>2</sup>, Gilberto Vargas Alarcón<sup>1,3</sup>, Angélica Barrios Rodas<sup>1</sup> y Julián Ramírez Bello<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez»; <sup>2</sup>Laboratorio 3 de Genética y Diagnóstico Molecular, Unidad de Investigación, Hospital Juárez de México; <sup>3</sup>Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez»; <sup>4</sup>Laboratorio 4 de Histocompatibilidad, Unidad de Investigación, Hospital Juárez de México

## Resumen

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de morbimortalidad en el mundo y la principal problemática de salud pública a nivel global. En 1997, este grupo de enfermedades causó el 41% de las muertes en EE.UU. Se ha reportado que cerca de 60 millones de personas que viven en EE.UU. tienen algún tipo de enfermedad cardiovascular. Estas entidades son condiciones crónicas iniciadas por la desregulación en la respuesta inmunológica. El gen TNF- $\alpha$  y su producto proteico: la citocina multifuncional TNF- $\alpha$ , juegan un papel determinante en el inicio, desarrollo, susceptibilidad, gravedad y respuesta al tratamiento, etc., en la enfermedad arterial coronaria (EAC). Esta revisión se enfoca en presentar al lector el rol biológico del TNF- $\alpha$  en el inicio y progresión de la disfunción endotelial, aterosclerosis y ruptura de la placa aterosclerótica, y cómo la variabilidad genética del TNF- $\alpha$  se relaciona con la susceptibilidad, la gravedad y la respuesta al tratamiento en la EAC, el infarto agudo de miocardio (IAM) con y sin elevación del segmento ST, la angina inestable (AI) y la reestenosis coronaria.

**PALABRAS CLAVE:** EAC. TNF. Inflamación. Placas ateroscleróticas.

## Abstract

Cardiovascular diseases are a major public health problem globally. In 1997, cardiovascular disease caused 41% of deaths in the United States. It has been reported that about 60 million people in the United States have some form of cardiovascular disease. These entities are chronic conditions initiated by a dysregulation of the immune response. One gene and its protein product –tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )– a powerful pleiotropic cytokine with multiple cellular functions, plays a role in the inflammation, initiation, development, susceptibility, severity, and response to treatment, etc. of coronary artery disease (CAD). The focus of the present review is to summarize recent evidence showing the biological role of TNF- $\alpha$  in the initiation and progression of endothelial dysfunction and complications of atherosclerosis, and as a genetic variation of TNF- $\alpha$  confer susceptibility, severity, and treatment response in CAD: ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST segment elevation myocardial infarction, unstable angina, and coronary restenosis. (Gac Med Mex. 2013;149:521-30)

**Corresponding autor:** Julián Ramírez Bello, dr.julian.ramirez.inv@gmail.com

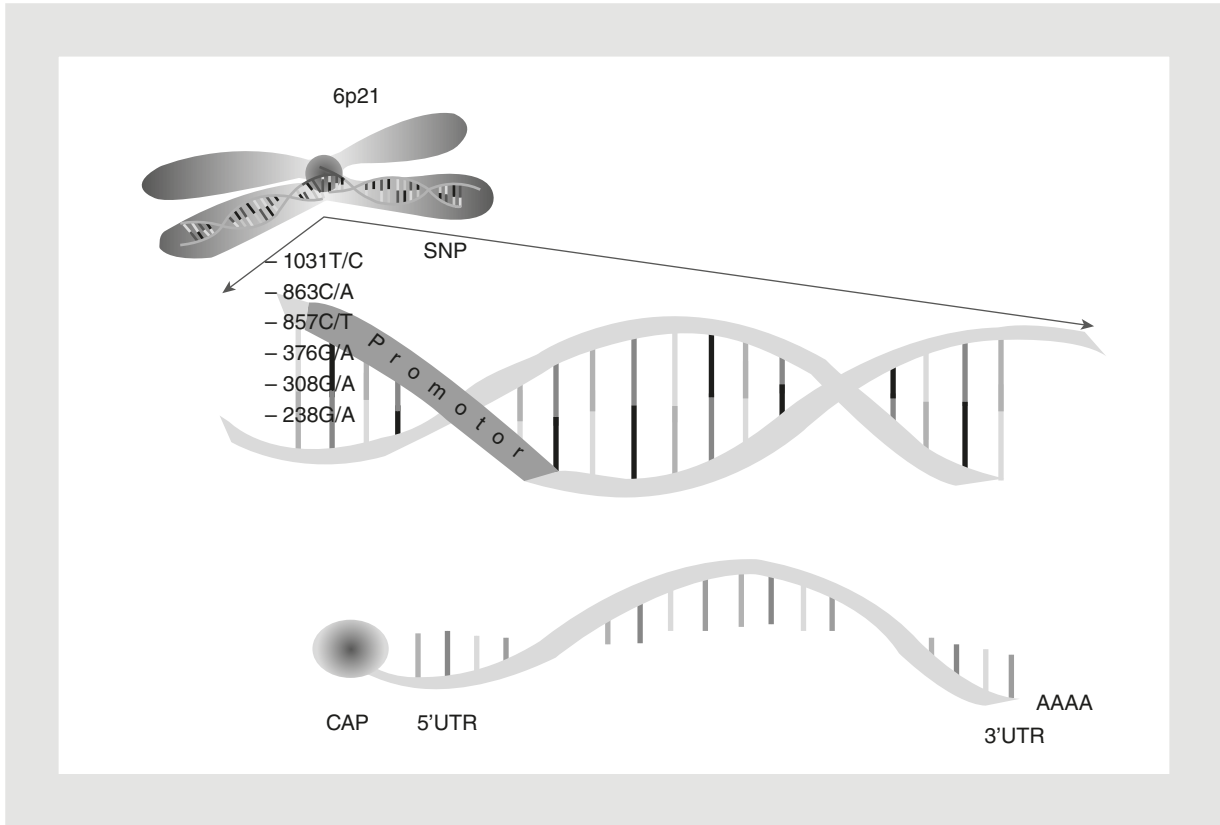
**KEY WORDS:** Coronary artery disease. Tumor necrosis factor  $\alpha$ . Inflammation. Atherosclerotic plaques

## Correspondencia:

\*Julián Ramírez Bello  
Av. Politécnico Nacional, 5160  
Col. Magdalena de Las Salinas, Del. Gustavo A. Madero,  
C.P. 07760, México, D.F.  
E-mail: dr.julian.ramirez.inv@gmail.com

Fecha de recepción: 16-07-2013

Fecha de aceptación: 20-08-2013



**Figura 1.** Localización, estructura y variantes genéticas de *TNF-α*. El gen *TNF-α* se encuentra en la región cromosómica 6p21.3; diversos rSNP han sido asociados con diversas enfermedades cardiovasculares.

## Introducción

La incidencia de las enfermedades cardiovasculares sigue incrementándose de manera drástica alrededor del mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado que la enfermedad cardiovascular representa la primera causa de morbilidad en el mundo<sup>1</sup>. EE. UU. reportó en 1997 un 41% de muertes producidas por algún evento cardiovascular. Un estudio estimó en esta misma población cerca de 60 millones de personas con algún tipo de enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>. La inflamación ha sido reconocida desde hace un par de décadas como la precursora de diversas enfermedades, entre las cuales se incluyen la artritis reumatoide (AR), el cáncer, el asma, la obesidad, la enfermedad arterial coronaria (EAC) y la aterosclerosis, entre otras<sup>2-6</sup>. Una de las principales citocinas que tiene un papel determinante en la inflamación, inicio, progresión, riesgo y gravedad a padecer diversas enfermedades cardiovasculares es el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (*TNF-α*)<sup>7</sup>. Esta proteína pleiotrópica de bajo peso molecular señala a través de dos receptores (receptor 1 del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNFR1]

y 2 [TNFR2]) en diversas células del organismo y del sistema inmunológico activando la expresión de diversos genes involucrados con diversos eventos cardiovasculares<sup>4,8,9</sup>.

### Locus del *TNF-α*

El gen *TNF-α* codifica para la citocina *TNF-α*; dicho locus se localiza en la banda citogenética 6p21.3 (Fig. 1)<sup>10</sup>. Diversos estudios de ligamiento genético han mostrado que esta citobanda está relacionada con diversas enfermedades cardiovasculares<sup>11-13</sup>. El gen *TNF-α* está formado por 2.76 kb distribuidas a través de su región promotora, cuatro exones, tres intrones y sus regiones no traducidas 5' y 3' (5'UTR y 3'UTR) (Fig. 1). El transcrito maduro de *TNF-α* (la unión tanto del 5' como del 3'UTR, junto con los cuatro exones) tiene una longitud de 1,772 nucleótidos (Fig. 1)<sup>10</sup>. Este gen contiene diversos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) distribuidos a través de su estructura. Varios SNP del gen *TNF-α* han sido descritos en la región promotora (-1031T/C, -863C/A, -857C/T, -376G/A, -308G/A y -238G/A) (Fig. 1). Pocos SNP han sido

descritos en el resto del gen: ninguno en las regiones 5'UTR y 3'UTR, y algunos en los exones e intrones; sin embargo, la frecuencia de los alelos menos frecuentes (MAF) es prácticamente nula<sup>14</sup>.

### **Polimorfismos funcionales del TNF- $\alpha$**

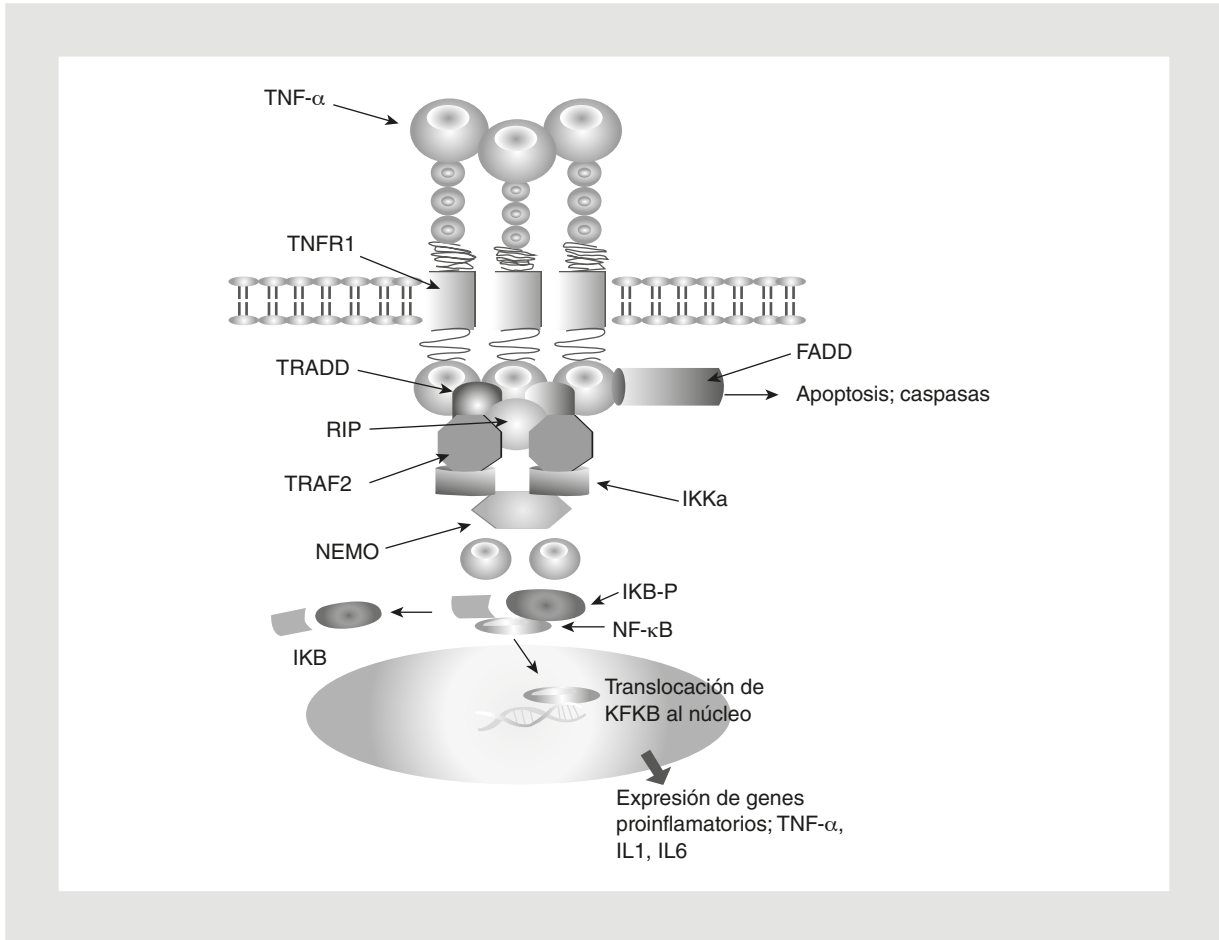
Los SNP se clasifican en funcionales y no funcionales. Los primeros se dividen en SNP reguladores (rSNP), SNP ARN estructurales (srSNP) y SNP codificantes (cSNP; no sinónimos si el nucleótido cambia aminoácido [aa] y sinónimos si el nucleótido no cambia aa). Cada uno de ellos tiene implicaciones biológicas importantes en la función del gen, llegando a afectar la cantidad de los ARN mensajeros (ARNm), la traducción, *splicing*, estabilidad de los ARNm o la estructura y función de las proteínas, mientras que los no funcionales son marcadores de susceptibilidad, protección, gravedad, etc., que frecuentemente están en desequilibrio de ligamiento con las variantes que causan de manera directa la susceptibilidad a desarrollar diversas enfermedades comunes<sup>15-17</sup>. Diversos estudios han mostrado el impacto biológico de los rSNP localizados en la región promotora de *TNF- $\alpha$*  en su expresión génica<sup>15,18-21</sup>. Por ejemplo, se ha documentado la influencia de los MAF A, T, A de los rSNP -863C/A, -857C/T y -376G/A de *TNF- $\alpha$*  en el aumento de su expresión génica a través de la creación de una secuencia consenso que sirve de unión para el factor de transcripción Oct-1<sup>18-20</sup>. Por otro lado, los niveles de transcrito y de proteína TNF- $\alpha$  se ven aumentados cuando está presente el alelo A del rSNP -308G/A<sup>15,18,21</sup>.

### **Estructura proteica del TNF- $\alpha$**

El TNF- $\alpha$  es producido por macrófagos, linfocitos, células endoteliales (CE) y otras células, en dos formas: una precursora unida a membrana y otra soluble (sTNF- $\alpha$ )<sup>22,23</sup>. La forma unida a membrana es escindida por la enzima convertidora de TNF- $\alpha$  (TACE)<sup>23</sup>. Diversas evidencias experimentales sugieren que ambas formas participan en la respuesta inflamatoria<sup>22</sup>. La forma precursora de TNF- $\alpha$  está constituida por 233 aa y cuenta con un peso molecular de 26 KDa; cuando es escindida por la metaloproteasa TACE queda como sTNF- $\alpha$  y queda constituida por 157 aa y cuenta con un peso molecular de 17 KDa<sup>22,24</sup>. Las funciones del TNF- $\alpha$  están mediadas por el homotrímero del sTNF- $\alpha$  (51 KDa); sin embargo, su actividad biológica se puede interrumpir debido a una disociación proteica causada por bajas concentraciones de esta proteína<sup>25</sup>.

### **Función biológica del TNF- $\alpha$ y señalización intracelular**

El TNF- $\alpha$ , una potente citocina pleiotrópica con múltiples funciones celulares, se ha relacionado de manera crítica con la patogénesis de diversas enfermedades crónicas inflamatorias, incluyendo la EAC y enfermedades autoinmunes, entre otras<sup>4-9,26</sup>. El TNF- $\alpha$  regula diversos eventos biológicos fundamentales de las células, tales como la activación de los leucocitos, la liberación de diversas citocinas y quimiocinas, y la producción de especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species* [ROS]) e intermediarios de nitrógeno<sup>7</sup>. Se ha observado que tanto la forma sTNF- $\alpha$  como la unida a membrana pueden ejercer un papel biológico inflamatorio; la unida a membrana lo hace de manera local y depende de la interacción entre células (se ha reportado que puede funcionar como ligando y receptor en los procesos inflamatorios), mientras que el sTNF- $\alpha$  ejerce sus funciones a distancia de las células que lo sintetizan<sup>27</sup>. El TNF- $\alpha$  señala a través de dos receptores triméricos de membrana: los receptores 1 y 2 de TNF- $\alpha$  (TNFR1 y TNFR2, conocidos también como p55 o p60 y p75 o p80, respectivamente). Ambos receptores tienen diferencias en su expresión génica. El *TNFR1* se produce en células nucleadas, mientras que el gen *TNFR2* altamente regulado solo se expresa en células del sistema inmunitario, CE y nerviosas<sup>22,25,27,28</sup>. Debido a su expresión constitutiva, se sabe que el TNFR1 es el principal receptor regulador de las funciones de TNF- $\alpha$ <sup>28</sup>. Parte de la estructura proteica de ambos receptores (TNFR1 y TNFR2) es compartida; sin embargo, el TNFR1 contiene un dominio que regula la muerte celular programada o apoptosis a través de varias proteínas accesorias asociadas al dominio de muerte, como por ejemplo dominio de muerte asociado al receptor de TNFR1 (TRADD), proteína 1 que interactúa con el receptor (RIP1), factor 2 asociado a TNFR1 (TRAF2) y dominio de muerte asociado a Fas (FADD) (Fig. 2)<sup>22,27,28</sup>. Una vez iniciada la señalización celular mediada por TNF- $\alpha$ -TNFR1 (y sus proteínas accesorias), el complejo TRADD-RIP1-TRAF2 es liberado de TNFR1, e inmediatamente después comienza la fosforilación de los inhibidores del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) mediante diversas cinasas, evento que lleva a la liberación y translocación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B desde el citoplasma al núcleo; finalmente este factor de transcripción actúa en el núcleo celular, donde se une a secuencias específicas del ADN y expresa genes involucrados con la síntesis de proteínas relacionadas con la inmunidad,



**Figura 2.** Vía de señalización mediada por TNF- $\alpha$ . La citocina multifuncional TNF- $\alpha$  puede ejercer sus diversas funciones de inflamación, inicio, progresión de la formación y ruptura de las placas aterosclerosis a través de sus receptores (TNFR1 o TNFR2), proteínas accesorias (proteínas asociadas a los receptores) y NF $\kappa$ B, que regula la expresión de genes involucrados en inflamación.

inflamación, autoinmunidad y maduración de la respuesta inmune innata y adaptativa (Fig. 2)<sup>22,27,28</sup>. Aunque TNFR1 dispara la respuesta inmune inflamatoria mediada por TNF- $\alpha$ , se ha observado que TNFR2 está involucrado en la proliferación de las células del sistema inmunitario, citotoxicidad y activación de NF- $\kappa$ B<sup>25</sup>.

### TNF- $\alpha$ y disfunción endotelial

Está bien documentado que la inflamación es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la disfunción endotelial y un contribuidor fundamental en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares<sup>7,8</sup>. Ha sido mostrado que el TNF- $\alpha$  juega un papel principal en la interrupción de la circulación micro y macrovascular<sup>9</sup>. El aumento de la expresión de esta citocina de manera local o en la circulación promueve la disfunción endotelial a través de inducción

de ROS. Es bien conocido que el óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador, juega un papel fundamental en la homeostasis vascular endotelial; dicha molécula es producida por tres tipos de NO sintasas (NOS): NOS endotelial (eNOS), NOS neuronal (nNOS) y NOS inducible (iNOS)<sup>8</sup>. El TNF- $\alpha$  está implicado en la expresión y actividad de las NOS (Tabla 1). Se ha observado que el TNF- $\alpha$  en CE aórticas humanas induce la expresión de iNOS y disminuye la expresión de eNOS<sup>29-31</sup>. Se ha reportado que el TNF- $\alpha$  y la subsecuente producción de O<sub>2</sub><sup>-</sup> causa disfunción endotelial en prediabéticos con síndrome metabólico<sup>32</sup>. Así mismo, se ha observado que altos niveles de esta citocina inducen la producción de ROS causando disfunción endotelial en pacientes con diabetes de tipo 2<sup>33</sup>. La producción de ROS a través del TNF- $\alpha$  estimula la síntesis de diversas citocinas (incluyendo el mismo gen de TNF- $\alpha$ ) a través del factor de transcripción NF- $\kappa$ B<sup>34</sup>. La presencia de altas cantidades de esta

**Tabla 1. Efecto biológico del TNF- $\alpha$  en las enfermedades cardiovasculares coronarias**

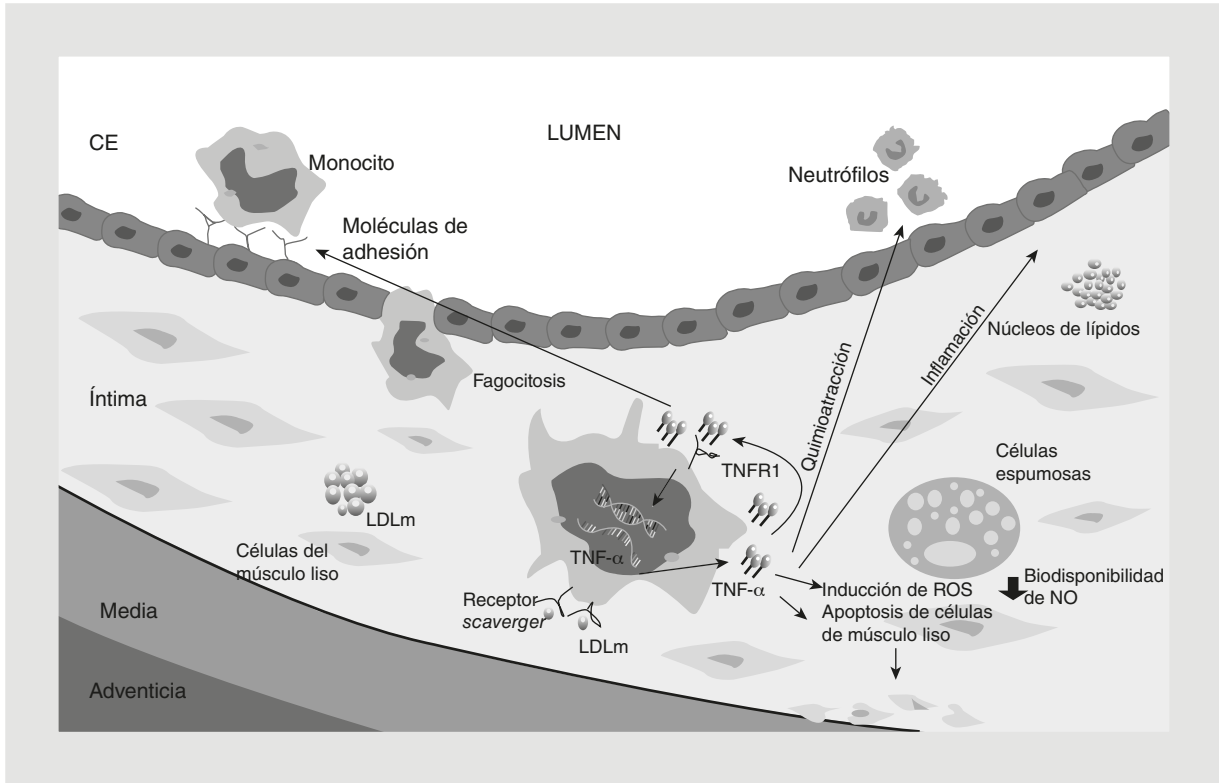
Rasgo clínico o enfermedad	Lugar de acción	Función
Disfunción endotelial	CE	El TNF- $\alpha$ se ha involucrado en la disfunción endotelial a través de la inducción de genes involucrados en la inflamación y quimioatracción. Así mismo, el TNF- $\alpha$ induce ROS y disminuye la biodisponibilidad del NO. El TNF- $\alpha$ disminuye la expresión de eNOS
Aterosclerosis	Placas ateroscleróticas, CE y células del músculo liso	El TNF- $\alpha$ presente en las placas ateroscleróticas produce inestabilidad. Se ha reportado un efecto citotóxico en las CE a través de la inducción de proteínas quimioatrayentes que reclutan neutrófilos (involucrados con daño de la placa). Se ha observado una relación directa entre el TNF- $\alpha$ y la formación de la placa aterosclerótica a través de la oxidación de las LDL. Se ha asociado con gravedad y deterioro de la función cardiovascular
EAC	Placas ateroscleróticas, CE y células del músculo liso	El TNF- $\alpha$ se ha asociado con gravedad y susceptibilidad a desarrollar EAC en algunas poblaciones
SCA	Placas ateroscleróticas, CE y células del músculo liso	Altas concentraciones de TNF- $\alpha$ en plasma predicen daño vascular. El TNF- $\alpha$ se ha asociado con aterosclerosis temprana en varones jóvenes sanos. La elevación de esta citocina en la fase estable después de un IAM está asociada con un mayor riesgo de eventos coronarios recurrentes y como predictor de mortalidad. Algunos estudios de asociación genética han mostrado una correlación entre genotipos y susceptibilidad a SCA
Reestenosis	Placas ateroscleróticas, CE y células del músculo liso	Niveles elevados de TNF- $\alpha$ en suero o plasma han sido reportados en pacientes con reestenosis coronaria después del implante de un stent comparado con pacientes que presentan angina estable e inestable

citocina en diversas condiciones cardiovasculares está asociada con la inducción de ROS y la disminución de la biodisponibilidad de NO (Fig. 3).

### El TNF- $\alpha$ en el inicio, formación y ruptura de las placas ateroscleróticas

Es bien conocido el papel que desempeñan las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la inflamación y cómo se relacionan con el inicio, formación y ruptura de las placas ateroscleróticas<sup>4,35</sup>. Uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de la aterosclerosis: las LDL pueden disparar la respuesta inflamatoria y las lesiones ateroscleróticas a través de la oxidación mediada por ROS en la matriz extracelular subendotelial<sup>4,8,36</sup>. La inflamación en la aterosclerosis origina una gran variedad de estímulos causantes de daño endotelial, como el movimiento de células del lumen vascular hacia la pared arterial bajo la influencia de diversos factores quimiotácticos producidos localmente. Por otro lado, varias evidencias experimentales muestran que en lesiones ateroscleróticas las LDL oxidadas en ciertas condiciones tienen propiedades autoantigénicas<sup>35</sup>. En lesiones ateroscleróticas tempranas se han observado células dendríticas

y macrófagos capturando las LDL oxidadas, las cuales procesan y presentan, a través del complejo principal de histocompatibilidad de clase II, poblaciones específicas de células T CD4+, provocando su expansión clonal y la activación de células B productoras de anticuerpos dirigidos contra las LDL oxidadas<sup>35</sup>. Se ha observado también que las LDL oxidadas promueven la inflamación a través de la quimioatracción de monocitos y células T a los sitios de lesión. Además pueden tener un efecto citotóxico en las CE e inducir la síntesis y liberación de diversas moléculas de adhesión y citocinas (entre las que se incluye el mismo TNF- $\alpha$ ) (Tabla 1)<sup>37</sup>. En las CE, el TNF- $\alpha$  induce la expresión de moléculas de adhesión, citocinas proinflamatorias y receptores de quimiocinas; estas últimas están involucradas en el reclutamiento de leucocitos, incluyendo los neutrófilos, los cuales están involucrados en el daño y destrucción tisular endotelial (Fig. 3)<sup>7,37,38</sup>. Se ha observado también que el TNF- $\alpha$  puede inducir apoptosis de CE e inhibir la actividad de células progenitoras endoteliales (células involucradas en la reparación endotelial)<sup>7</sup>. Por otro lado, se ha observado una relación directa entre el TNF- $\alpha$  y la formación de la placa aterosclerótica a través de la oxidación de las LDL. En pacientes con



**Figura 3.** Papel del TNF- $\alpha$  en la formación y ruptura de la placa aterosclerótica. El TNF- $\alpha$  está implicado en la inducción de ROS, los cuales pueden modificar las LDL. Estas lipoproteínas pueden inducir al TNF- $\alpha$  e iniciar los procesos inflamatorios, de formación y ruptura de las placas ateroscleróticas.

hiperlipidemia se ha reportado una correlación entre niveles altos de TNF- $\alpha$ -LDL-colesterol, y negativamente con los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL)<sup>39</sup>.

### El TNF- $\alpha$ en las enfermedades cardiovasculares complejas

A continuación se mencionan algunos ejemplos en los cuales el TNF- $\alpha$  ejerce una influencia importante en el desarrollo de diversas enfermedades cardiovasculares multifactoriales (enfermedades influenciadas tanto por factores genéticos como ambientales), como la EAC y la reestenosis coronaria, concretamente en la susceptibilidad, gravedad y respuesta a tratamiento, etc<sup>40</sup>.

### TNF- $\alpha$ , aterosclerosis y EAC

La EAC causada por aterosclerosis representa la enfermedad cardiovascular más común y la primera causa de morbimortalidad en el mundo<sup>41,42</sup>. Datos publicados por la OMS muestran que esta enfermedad multifactorial seguirá siendo la principal causa de morbimortalidad en un futuro<sup>41</sup>. Se ha observado que el

TNF- $\alpha$  juega un papel fundamental en la patogénesis, inicio, progresión, susceptibilidad y gravedad de la aterosclerosis y la EAC<sup>43-47</sup>. En las placas de la arteria coronaria, el TNF- $\alpha$  provoca daño e inestabilidad<sup>48</sup>. Se ha visto que el TNF- $\alpha$ , además de ser una de las principales citocinas involucradas en las reacciones inflamatorias de la aterosclerosis, juega un papel fundamental como predictor de muerte en la EAC (Tabla 1)<sup>49</sup>. Un estudio mostró una correlación entre altos niveles de TNF- $\alpha$  en suero y gravedad de la EAC (los altos niveles de esta citocina se asociaron con el número de vasos obstruidos y con la puntuación de gravedad de Gensini, prueba que evalúa la proximidad y gravedad de las lesiones)<sup>44</sup>. Por otro lado, niveles elevados de TNF- $\alpha$  en plasma correlacionan con el deterioro de la función cardíaca y renal en pacientes con EAC<sup>50</sup>. Algunos estudios genéticos han mostrado diversos SNP del gen *TNF- $\alpha$*  asociados con EAC o con otras comorbilidades que acompañan a la EAC, tales como la diabetes o la obesidad<sup>46,51-53</sup>. Sin embargo, otros estudios han fallado en replicar estas asociaciones entre polimorfismos de *TNF- $\alpha$*  y EAC<sup>49,54,55</sup>. Dos metaanálisis mostraron el efecto del polimorfismo -308G/A de *TNF- $\alpha$*  en la EAC; los resultados no muestran

una asociación con susceptibilidad a desarrollar esta enfermedad multifactorial<sup>56,57</sup>. Ambos metaanálisis muestran claramente diversos polimorfismos no asociados con susceptibilidad a desarrollar EAC.

### **El TNF- $\alpha$ en el síndrome coronario agudo (SCA)**

El SCA se caracteriza por un espectro de enfermedades arteriales que incluyen la AI y el IAM con o sin elevación del segmento ST en un electrocardiograma<sup>58</sup>. En 1997, EE.UU. registró una mortalidad de AI e IAM sin elevación del segmento ST de 1,420,000. Cada año este mismo país presenta cerca de 1,100,000 pacientes con IAM, de los cuales aproximadamente 550,000 sobreviven hasta la hospitalización<sup>1</sup>. En el SCA, los procesos oxidativos desregulados, la inflamación y la trombosis, entre otros, son factores determinantes para desarrollar este síndrome. Además de promover fuertemente la inflamación y la trombosis, se ha encontrado que niveles elevados de TNF- $\alpha$  contribuyen a una mayor actividad de la metaloproteasa de matriz 2 (MMP2), a la degradación del colágeno, a la apoptosis de los cardiomiocitos y a la disfunción crónica del ventrículo izquierdo después de un IAM<sup>59-61</sup>. Algunos estudios han mostrado que altas concentraciones de TNF- $\alpha$  en plasma predicen daño vascular, asociándose con aterosclerosis temprana en varones jóvenes sanos. Se ha encontrado también que la elevación de esta citocina en la fase estable después de un IAM está asociada con un mayor riesgo de eventos coronarios recurrentes y como predictor de mortalidad (Tabla 1)<sup>60-62</sup>. Otro estudio mostró una correlación entre apoptosis y niveles elevados de TNF- $\alpha$  en suero de pacientes con IAM<sup>63</sup>. Esta información muestra la importancia del TNF- $\alpha$  en pacientes con IAM con o sin elevación del segmento ST<sup>64,65</sup>. Por otro lado, un estudio ha mostrado el papel que juega el TNF- $\alpha$  en la AI, encontrándose un mayor nivel de esta citocina en la fase temprana de esta enfermedad<sup>66</sup>. Todos estos datos sugieren que el TNF- $\alpha$  juega un papel importante en la fisiopatología del SCA. Diversos estudios epidemiológicos muestran una asociación entre el polimorfismo -308G/A del gen *TNF- $\alpha$*  e IAM y AI, mientras que otros tantos refutan estos resultados<sup>67-73</sup>. Finalmente, un metaanálisis no mostró al polimorfismo -308G/A de *TNF- $\alpha$*  asociado con riesgo a desarrollar IAM en caucásicos y asiáticos<sup>57</sup>. Por otro lado, diversos estudios genéticos muestran al polimorfismo -308G/A del gen *TNF- $\alpha$*  asociado con riesgo a desarrollar AI<sup>74,75</sup>. Un estudio en población china mostró al

polimorfismo -1031T/C de *TNF- $\alpha$*  asociado con AI de manera dependiente del género<sup>75</sup>.

### **Papel del TNF- $\alpha$ en la reestenosis coronaria**

La estenosis es definida como el estrechamiento de un orificio o conducto corporal. Pacientes que presentan una intervención coronaria requieren diversos tratamientos; uno que ha dado excelentes resultados es la implantación de un *stent* intracoronario<sup>76</sup>. Se ha observado que pacientes tratados con un diferentes tipos de *stent* después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) reducen significativamente la reestenosis, cuando se compara solo con angioplastia<sup>76,77</sup>. A pesar de estos resultados, ha sido documentado que un 12-30% de los pacientes tratados con un *stent* coronario desarrollan reestenosis coronaria, la cual se caracteriza por inflamación aguda, formación temprana de trombos e hiperplasia neointima (síntesis de matriz extracelular y proliferación de células del músculo liso)<sup>78,79</sup>. En los últimos años, se ha establecido el papel de la inflamación en la proliferación neointima y reestenosis después de la implantación de un *stent* coronario<sup>79</sup>. Debido a que el TNF- $\alpha$  juega un papel clave en la inflamación, inicio, desarrollo, formación y ruptura de las placas ateroscleróticas, esta ha sido evaluada en el suero o plasma de pacientes que han presentado AI después de que se les implantara un *stent*, y los resultados muestran mayores niveles de esta citocina después del implante del *stent*<sup>80,81</sup>. Un estudio mostró altos niveles de TNF- $\alpha$  en pacientes con reestenosis después de la implantación de un *stent* cuando se compararon con pacientes que presentaron angina estable e inestable (Tabla 1)<sup>82</sup>. Otro estudio realizado en pacientes con AI sometidos a intervención coronaria percutánea mostró que, dependiendo del *stent* liberador de fármacos (SLF), el TNF- $\alpha$  se encuentra en mayores niveles de expresión en plasma<sup>83</sup>. Este estudio mostró que los pacientes con *stent* liberador de sirolimus presentan mayores niveles de TNF- $\alpha$ , respecto a los *stents* liberadores de dexametasona y los de metal (SM)<sup>83</sup>. Otro estudio mostró que una intervención coronaria percutánea con un SLF y con tratamiento farmacológico convencional no disminuye los niveles de TNF- $\alpha$  después de 12 semanas de tratamiento<sup>84</sup>. Finalmente, se han reportado niveles normales de TNF- $\alpha$  después de nueve meses en individuos sin reestenosis con implantación de un SLF o SM<sup>85</sup>. Es necesario realizar otros estudios para confirmar o rechazar el papel de TNF- $\alpha$  y su valor



pronóstico en la reestenosis coronaria después del implante de SLF o SM. Pocos estudios genéticos han sido descritos en reestenosis coronaria; uno de ellos mostró el efecto del haplotipo GT formado por los alelos de los SNP -238G/A y -1031T/C de *TNF- $\alpha$*  en el riesgo clínico y angiográfico de desarrollar reestenosis, y mostró que los ratones *knockout* para *TNF- $\alpha$*  (*ApoE\*3-LeidenTNF- $\alpha$ <sup>-/-</sup>*) y los tratados localmente con talidomina redujeron la reestenosis reactiva<sup>86</sup>. Estudios realizados en otras poblaciones han fallado en replicar este hallazgo<sup>87-89</sup>. Es necesario realizar otros estudios en pacientes con reestenosis coronaria después de la implantación de SLF o SM en otras poblaciones para determinar el papel de los polimorfismos de *TNF- $\alpha$*  en la susceptibilidad o gravedad de esta enfermedad.

### Terapias anti-TNF- $\alpha$ en la EAC

Los antagonistas del *TNF- $\alpha$* , tales como etanercept, infliximab y adalimumab, se han empleado con una marcada eficacia y seguridad en pacientes que presentan AR y AR juvenil<sup>90,91</sup>. Sin embargo, no hay estudios en donde se evalúe este tipo de terapia en pacientes con EAC. Algunos estudios realizados en pacientes con AR con este tipo de terapia han mostrado una reducción en el riesgo de desarrollo de IAM<sup>92-94</sup>. Un reciente estudio mostró que pacientes con AR de inicio temprano que reciben esta terapia reducen el riesgo de SCA<sup>94</sup>. Sin embargo, un estudio mostró el desarrollo de SCA en un paciente con enfermedad de Crohn tratado con infliximab<sup>95</sup>. Estos resultados sugieren la utilidad de esta terapia en pacientes con EAC; sin embargo, su prácticamente desconocido modo de acción *in vivo* ha limitado su uso terapéutico. Es necesario realizar estudios en la EAC para determinar su seguridad, eficacia y posible aplicación en este tipo de enfermedades cardiovasculares, las cuales usualmente son fatales.

### Conclusiones

El *TNF- $\alpha$* , por sus múltiples funciones biológicas, es la principal citocina proinflamatoria involucrada en la inmunopatogénesis de diversas enfermedades cardiovasculares. El conocimiento originado de la biología molecular y genética del efecto biológico normal/anormal del *TNF- $\alpha$*  ha permitido comprender mejor el papel de esta citocina en los diversos estados del desarrollo de las placas ateroscleróticas. En condiciones anormales, el *TNF- $\alpha$*  influye en una gran variedad de efectos adversos en las células del organismo y el endotelio, y

hasta hoy no se conoce completamente cómo esta citocina promueve el desarrollo de la EAC. Además, se requiere un número mayor de estudios para determinar si el *TNF- $\alpha$*  es verdaderamente un predictor de futuros eventos de mortalidad relacionados con la EAC. En la reestenosis coronaria después del implante de un SLF o SM su papel es aún menos claro, ya que, aunque los diferentes estudios han mostrado la importancia del *TNF- $\alpha$* , otras citocinas son mejores marcadores para predecir el desarrollo de reestenosis coronaria. Se necesitan otros estudios para evaluar el efecto de la terapia anti-TNF- $\alpha$  en la EAC; de esta manera, se podrá concluir si esta tendrá utilidad en la práctica clínica.

### Bibliografía

1. Braunwald E, Animán EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction -2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2002;106:1893-900.
2. Linde A, Mosier D, Blecha F, Melgarejo T. Innate immunity and inflammation-New frontiers in comparative cardiovascular pathology. *Cardiovascular Res*. 2007;73:26-36.
3. Nathan C. Epidemic inflammation: pondering obesity. *Mol Med*. 2008;14:485-92.
4. Fragoso-Lona JM, Ramírez Bello J, Cruz-Robles D, Pérez-Méndez O, de la Peña A, Vargas-Alarcón G. Pro-inflammatory and anti-inflammatory markers in coronary artery disease and acute ischemic coronary syndrome. *Arch Cardiol Mex*. 2009;79:54-62.
5. Scriver R, Vasile M, Bartosiewicz I, Valesini G. Inflammation as «common soil» of the multifactorial diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;10:369-74.
6. Bultink IE, Vis M, van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF. Inflammatory rheumatoid disorders and bone. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:224-30.
7. McKellar GE, McCarey DW, Sattar N, McInnes IB. Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:410-7.
8. Zhang H, Park Y, Wu J, et al. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116:219-30.
9. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*. 2012;119:651-65.
10. Nedwin GE, Naylor SL, Sakaguchi AY, et al. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization. *Nucleic Acids Res*. 1985;13:6361-73.
11. Wang Q. Advances in the genetic basis of coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7:235-41.
12. Zintzaras E, Kitsios G, Kent D, et al. Genome-wide scan meta-analysis for pulse pressure. *Hypertension*. 2007;50:557-64.
13. Holliday EG, Maguire JM, Evans TJ, et al. Common variants at 6p21.1 are associated with large artery atherosclerotic stroke. *Nat Genet*. 2012;44:1147-51.
14. [Internet] Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?chooseRs=all&go=Go&locusId=7124](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?chooseRs=all&go=Go&locusId=7124)
15. Ramírez-Bello J, Vargas-Alarcón G, Tovilla Zárate C, Fragoso JM. Implicaciones funcionales de los polimorfismos de un sólo nucleótido-reguladores (rSNPs) y RNA estructurales (srSNPs) en enfermedades complejas. *Gac Med Mex*. 2013;2:220-8.
16. Sadee W, Wang D, Papp AC, Pinsonneault JK, et al. Pharmacogenomics of the RNA world: structural RNA polymorphisms in drug therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:355-65.
17. Ramírez Bello J, Pérez Méndez O, Ramírez Fuentes S, Carrillo Sánchez S, Vargas Alarcón G, Fragoso JM. Genetic and genomic studies in the hipertensión: an actualization of the genomic studies. *Arch Cardiol Mex*. 2011;81:240-50.
18. Brinkman BM, Zuijdeest D, Kaijzel EL, Breedveld FC, Verweij CL. Relevance of the tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) -308 promoter promoter polymorphism in TNF alpha gene regulation. *J Inflamm*. 1995;46:32-41.
19. Hohioh H, Tokunaga K. Allele-specific binding of the ubiquitous transcription factor OCT-1 to the functional single nucleotide polymorphism

- (SNP) sites in the tumor necrosis factor alpha gene (TNFA) promoter. *Genes Immun.* 2001;2:105-9.
20. 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.
  21. 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.
  22. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1215-28.
  23. Gooz M. ADAM-17: the enzyme that does it all. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2010;45:146-69.
  24. Parameswaran N, Patil S. Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2010;20:87-103.
  25. Thomas PS. Tumor necrosis factor-alpha: the role of this multifactorial cytokine in asthma. *Immunol Cell Biol.* 2001;79:132-40.
  26. McKellar GE, McCarey DW, Sattar N, McInnes IB. Roles for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6:410-7.
  27. Wajant H, Pflizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ.* 2003;10:45-65.
  28. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science* 2002; 296: 1634-5.
  29. MacNaull KL, Hutchinson NI. Differential expression of iNOS and cNOS mRNA in human vascular smooth muscle cells and endothelial cells under normal and inflammatory conditions. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;196:1330-4.
  30. Goodwin BL, Pendleton LC, Levy MM, Solomonson LP, Eichler DC. Tumor necrosis factor-alpha reduces argininosuccinate synthase expression and nitric oxide production in aortic endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H1115-21.
  31. Seidel M, Billert H, Kurpisz M. Regulation of eNOS expression in HCAEC cell line treated with opioids and proinflammatory cytokines. *Kardiol Pol.* 2006;64:153-8.
  32. Picchi A, Gao X, Belmadani S, et al. Tumor necrosis factor-alpha induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circ Res.* 2006;99:69-77.
  33. Martens FM, Rabelink TJ, op 't Roodt J, de Koning EJ, Visseren FL. TNF-alpha induces endothelial dysfunction in diabetic adults, an effect reversible by the PPAR-gamma agonist pioglitazone. *Eur Heart J.* 2006;27:1605-9.
  34. De Martin R, Hoeth M, Hofer-Warbinek R, Schmid JA. The transcription factor NF-kappa B and the regulation of vascular cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:E83-8.
  35. Shi GP. Immunomodulation of vascular diseases: atherosclerosis and autoimmunity. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39:485-94.
  36. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Ann Rev Immunol.* 2009;27:165-97.
  37. Surmi BK, Hasty AH. The role of chemokines in recruitment of immune cells to the artery wall and adipose tissue. *Vasc Pharmacol.* 2010;52: 27-36.
  38. Zernecke A, Weber C. Chemokines in the vascular inflammatory response of atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2010;86:192-201.
  39. Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P, et al. Evidence for a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. 1998;47:113-8.
  40. Vargas Alarcón G, Martínez Ríos MA, Peña Duque MA, et al. The MHC-2TA 1614 C>G polymorphism is associated with risk of developing acute coronary syndrome. *Mol Immunol.* 2013;55:424-8.
  41. Delgado H, Vargas Alarcón G, Gómez Monterrosas O, et al. The MHC2TA gene polymorphisms are not associated with restenosis after coronary stenting in Mexican patients. *Arch Cardiol Mex.* 2012; 82:208-13.
  42. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med.* 2011;17:1410-22.
  43. Kleinbongard P, Heusch G, Schulz R. TNF alpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacol Ther.* 2010;127:295-314.
  44. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J.* 2008;10:494-8.
  45. Zhou Y, Wei Y, Wang L, et al. Decreased adiponectin and increased inflammation expression in epicardial adipose tissue in coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:2.
  46. Cho HC, Yu G, Lee MY, Kim HS, Shin DH, Kim YN. TNF- $\alpha$  polymorphisms and coronary artery disease: association study in the Korean population. *Cytokine.* 2013;62:104-9.
  47. Giacconi R, Cipriano C, Muti E, et al. Involvement of -308 TNF-alpha and 1267 Hsp70-2 polymorphisms and zinc status in the susceptibility of coronary artery disease (CAD) in old patients. *Biogerontology.* 2006;7:347-56.
  48. Luo JG. Relationship between serum IL-8 hsCRP, TNF- $\alpha$  and coronary lesions in CHD patients. *Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi Xi.* 2010;26:789-91.
  49. Morange PE, Tregouet DA, Godefroy T, et al. Polymorphisms of the tumor necrosis factor-alpha (TNF) and the TNF-alpha converting enzyme (TACE/ADAM17) genes in relation to cardiovascular mortality: the AtheroGene study. *J Mol Med (Berl).* 2008;86:1153-61.
  50. Safranow K, Dziedziczko V, Rzeuski R, et al. Plasma concentrations of TNF-alpha and its soluble receptors sTNFR1 and sTNFR2 in patients with coronary artery disease. *Tissue Antigens.* 2009;74:386-92.
  51. Sbarsi I, Falcone C, Boiocchi C, et al. Inflammation and atherosclerosis: the role of TNF and TNF receptors polymorphisms in coronary artery disease. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007;20:145-54.
  52. Sobti RC, Kler R, Sharma YP, Talwar KK, Singh N. Risk of obesity and type 2 diabetes with tumor necrosis factor- $\alpha$  308G/A gene polymorphism in metabolic syndrome and coronary artery disease subjects. *Mol Cell Biochem.* 2012;360:1-7.
  53. Ghazouani L, Ben Hadj Khalifa S, Abboud N, et al. TNF-alpha -308G>A and IL-6 -174G>C polymorphisms in Tunisian patients with coronary artery disease. *Clin Biochem.* 2010;43:1085-9.
  54. Ghazouani L, Khalifa SB, Abboud N, et al. -308G>A and -1031T>C tumor necrosis factor gene polymorphisms in Tunisian patients with coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47:1247-51.
  55. Hou L, Huang J, Lu X, Wang L, Fan Z, Gu D. Polymorphisms of tumor necrosis factor alpha gene and coronary heart disease in a Chinese Han population: interaction with cigarette smoking. *Thromb Res.* 2009;123:822-6.
  56. Zhang HF, Xie SL, Wang JF, Chen YX, Wang Y, Huang TC. Tumor necrosis factor-alpha G-308A gene polymorphism and coronary heart disease susceptibility: an update meta-analysis. *Thromb Res.* 2011;127:400-5.
  57. Chu H, Yang J, Mi S, et al. Tumor necrosis factor-alpha G-308 A polymorphism and risk of coronary heart disease and myocardial infarction: A case-control study and meta-analysis. *J Cardiovasc Dis Res.* 2012;3:84-90.
  58. Vargas Alarcón G, Frago JM, Delgado H. Acute coronary syndrome. Pathophysiology and genetics. *Rev Invest Clin.* 2011;63:64-74.
  59. Schulz R, Heusch G. Tumor necrosis factor-alpha and its receptors 1 and 2: Yin and Yang in myocardial infarction? *Circulation.* 2009;119: 1355-7.
  60. Schulz R, Aker S, Belosjorow S, Heusch G. TNFalpha in ischemia/reperfusion injury and heart failure. *Basic Res Cardiol.* 2004;99:8-11.
  61. González M, Ruiz Ros JA, Pérez Paredes M, et al. Prognostic value of tumor necrosis factor-alpha in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1233-41.
  62. Anfosso G, Russo I, Doronzo G, Pomeroy A, Trovati M. Adipocytokines in atherothrombosis: focus on platelets and vascular smooth muscle cells. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:174341.
  63. Mielczarek-Palacz A, Sikora J, Kondera-Anasz Z, Smcz M. Changes in concentrations of tumor necrosis factor TNF and its soluble receptor type 1 (sTNF-r1) and type 2 (sTNFR-R2) in serum of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Wiad Lek.* 2011;64:71-4.
  64. Kehmeier ES, Lepper W, Kropp M, et al. TNF- $\alpha$ , myocardial perfusion and function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and primary percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol.* 2012;101:815-27.
  65. Correia LC, Andrade BB, Borges VM, et al. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta.* 2010;411:540-5.
  66. Ozeren A, Aydin M, Tokac M, et al. Levels of serum IL-1beta, IL-2, IL-8 and tumor necrosis factor-alpha in patients with unstable angina pectoris. *Mediators Inflamm.* 2003;12:361-5.
  67. Koch W, Kastrati A, Böttiger C, Mehilli J, von Beckerath N, Schömig A. Interleukin-10 and tumor necrosis factor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2001;159:137-44.
  68. Antonicelli R, Olivieri F, Cavallone L, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene -308G>A polymorphism is associated with ST-elevation myocardial infarction and with high plasma levels of biochemical ischemia markers. *Coron Artery Dis.* 2005;16:489-93.
  69. Chang WT, Wang YC, Chen CC, et al. The -308G/A of tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and 825C/T of guanine Nucleotide Binding Protein 3 (GNB3) are associated with onset of acute myocardial infarction and obesity in Taiwan. *Int J Mol Sci.* 2012;13:1846-57.
  70. Vaccarino L, Vitale S, Caruso M, et al. Myocardial infarction marker levels are influenced by prothrombin and tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphisms in young patients. *Cytokine.* 2013;61:218-22.
  71. Zeybek U, Toptas B, Karaali ZE, Kendir M, Cakmakoglu B. Effect of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  genetic variants on the development of myocardial infarction in Turkish population. *Mol Biol Rep.* 2011;38:5453-7.
  72. Ghaderian SM, Akbarzadeh Najar R, Tabatabaei Panah AS. Tumor necrosis factor- $\alpha$ : investigation of gene polymorphism and regulation of TACE-TNF- $\alpha$  system in patients with acute myocardial infarction. *Mol Biol Re.* 2011;38:4971-7.

73. Shevchenko AV, Golovanova OV, Konenkov VI, et al. Analysis of polymorphism of three positions of promoter region of TNF-gene in patients with ischemic heart disease, unstable angina and myocardial infarction. *Kardiologija*. 2010;50:9-14.
74. Bernard V, Pillois X, Dubus I, et al. The -308G/A tumor necrosis factor-alpha gene dimorphism: a risk factor for unstable angina. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41:511-6.
75. Liu Y, Jin W, Lu L, Chen QJ, Shen WF. Association between the -1031T/C polymorphism in tumor necrosis factor-alpha gene and unstable angina. *Zhonghua Yi Xue Yi Xue Za Zhi*. 2009;26:571-4.
76. King SB 3rd. Applying drug-eluting stents in clinical practice. *Am J Cardiol*. 2007;100:25K-31K.
77. Gonzalo N, Macava C. Absorbable stent: focus on clinical applications and benefits. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:125-32.
78. Delgadillo H, Vargas Alarcón G, Gómez Monterrosas O, et al. The MHC2TA gene polymorphisms are not associated with restenosis after coronary stenting in Mexican patients. *Arch Cardiol Mex*. 2012;82:208-13.
79. Li JJ. Inflammation in coronary artery diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124:3568-75.
80. Sánchez Margalet V, Cubero JM, Martín Romero C, Cubero J, Cruz Fernández JM, Goberna R. Inflammatory response to coronary stent implantation in patients with unstable angina. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40:769-74.
81. Caixeta AM, Brito FS Jr, Costa MA, Serrano CV Jr, Petriz JL, Da Luz PL. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69:500-7.
82. Kozinski M, Krzewina-Kowalska A, Kubica J, et al. Percutaneous coronary intervention triggers a systemic inflammatory response in patients treated for in-stent restenosis—comparison with stable and unstable angina. *Inflamm Res*. 2005;54:187-93.
83. Ozer N, Tangurek B, Firat F, et al. Effects of drug-eluting stents on systemic inflammatory response in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*. 2008;23:75-82.
84. Wu Y, Zhang W, Liu W, Zhuo X, Zhao Z, Yuan Z. The double-faced metabolic and inflammatory effects of standard drug therapy in patients after percutaneous treatment with drug-eluting stent. *Atherosclerosis*. 2011;215:170-5.
85. Taguchi I, Yoneda S, Abe S, et al. The late-phase inflammatory response after drug-eluting stent implantation. *Heart Vessels*. 2013. [Epub ahead of print]
86. Monraats PS, Pires NM, Schepers A, et al. Tumor necrosis factor-alpha plays an important role in restenosis development. *FASEB J*. 2005;19:1998-2004.
87. Koch W, Kastrali A, Böttinger C, Mehilli J, von Beckerath N, Schömig A. Interleukin-10 and tumor necrosis factor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2001;159:137-44.
88. Koch W, Tiroch K, von Beckerath N, Schömig A, Kastrali A. Tumor necrosis factor-alpha, lymphotoxin-alpha, and interleukin-10 gene polymorphisms and restenosis after coronary artery stenting. *Cytokine*. 2003;24:161-71.
89. Völzke H, Grimm R, Robinson DM, et al. Candidate genetic markers and the risk of restenosis after coronary angioplasty. *Clin Sci (Lond)*. 2004;106:35-42.
90. Zeng Z, Duan Z, Zhang T, et al. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) promoter -308G/A and response to TNF- $\alpha$  blockers in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2013;23:489-95.
91. O'Rielly DD, Roslin NM, Beyene J, Pope A, Rahman P. TNF-alpha-308G/A polymorphism and responsiveness to TNF-alpha blockade therapy in moderate to severe rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2009;9:161-7.
92. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich LK. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor-therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2905-12.
93. Barnabe C, Martín BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:522-9.
94. Ljung L, Simard JF, Jacobsson L, Rantapää-Dahlqvist S, Askling J. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and the risk of acute coronary syndromes in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:42-52.
95. Panteris V, Perdiou A, Tsirimpis V, Karamanolis DG. Acute coronary syndrome after infliximab therapy in a patient with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12:6235-8.

# Respuesta inmune e inmunopatogénesis en las infecciones con el virus del dengue

María Eugenia Castro-Mussot<sup>1</sup>, Carlos Machain-Williams<sup>2</sup>, María Alba Loroño-Pino<sup>2</sup>  
y Ma Isabel Salazar<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunología Celular e Inmunopatogénesis, Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México, D.F.; <sup>2</sup>Laboratorio de Arbovirología, Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yuc.

## Resumen

La comprensión de los mecanismos, tanto de inducción de la inmunidad protectora como de la inmunopatogénesis en el dengue, es aún insuficiente. El balance entre los efectores de la respuesta inmune es central tanto en la protección como en la patogénesis, e impacta en la gravedad de la enfermedad. Aquí revisamos los elementos de la respuesta inmune que participan en las infecciones con el virus del dengue (DENV) y se contrastan los niveles de algunos de estos efectores en la fiebre por dengue (FD) y en la fiebre hemorrágica por dengue (FHD)/síndrome de choque por dengue (SCD). Está claro que varios componentes de la respuesta inmune se encuentran aumentados o desregulados en los casos graves de dengue y que contribuyen a la inmunopatogénesis. Finalmente, es importante destacar que el mecanismo global por el cual la función protectora de la respuesta inmune se altera y contribuye a la patogénesis en las formas graves de la enfermedad permanece sin dilucidarse completamente.

**PALABRAS CLAVE:** Dengue. Respuesta inmune. Inmunopatogénesis.

## Abstract

We still have an incomplete understanding of both immunoprotection and immunopathogenesis mechanisms in dengue. Proper balance among the components of the immune response plays an important role in protection as well as in pathogenesis because these impact clinical outcomes and severity of dengue cases. In this article, we review the elements of the immune response that participate in DENV infections, and we contrast the levels of immune effectors in both classic dengue fever and the severe dengue fever cases. We also emphasize the components frequently related to the immunopathogenesis in dengue. It is clear that several effectors are increased or dysregulated in the severe cases. Finally, the global mechanism that contributes to the subversion of the immune system in dengue hemorrhagic fever or dengue shock syndrome still requires complete elucidation. (Gac Med Mex. 2013;149:531-40)

**Corresponding autor:** Ma Isabel Salazar, isalazarsan@yahoo.com

**KEY WORDS:** Dengue. Immunity. Immunopathogenesis.

## Introducción

En una infección viral, el sistema inmune innato (interferones, células fagocíticas y células *natural killer* [NK] principalmente) actúa como la primera línea de

defensa e interviene inmediatamente para contrarrestar la replicación viral. Mientras tanto, las células presentadoras de antígeno, células dendríticas y macrófagos, participan en la inducción de la respuesta inmune adaptativa, tanto de tipo celular como humoral, que es altamente específica y requiere de varios días para generarse.

A pesar de los numerosos estudios realizados, en la infección por el DENV aún no se comprenden claramente

### Correspondencia:

\*Ma Isabel Salazar

Prof. Manuel M. Carpio y Plan de Ayala, s/n

Col. Santo Tomás, C.P. 11340, México, D.F.

E-mail: isalazarsan@yahoo.com

Fecha de recepción: 10-12-2012

Fecha de aceptación: 12-09-2013

los mecanismos inmunopatogénicos que tienen lugar y conllevan a una buena parte del daño observado en las formas graves de la enfermedad. En esta revisión se abarcan los principales fenómenos, mecanismos, células y moléculas involucrados en la inmunidad contra el DENV en el humano y se resaltan las consecuencias que la desregulación de la respuesta inmune tiene en el desarrollo de las formas graves de la enfermedad. La infección se inicia cuando un mosquito hembra *Aedes aegypti* infectado deposita partículas virales, las cuales entran en contacto con las células dendríticas de la piel, y la respuesta inmune comienza.

## Células dendríticas

Se ha demostrado que el primer blanco de este virus en humanos son las células dendríticas de la piel, que funcionan como centinelas del sistema inmune. Durante la salivación del artrópodo, las partículas virales son liberadas en la dermis y las células dendríticas de Langerhans las interiorizan. El DENV infecta estas células, se replica en ellas e induce su activación y la producción de citocinas proinflamatorias. La activación y maduración de estas células es crítica en la respuesta antiviral; sin embargo, también contribuye a la diseminación del virus cuando éstas migran a los ganglios linfáticos<sup>1</sup>. Adicionalmente, se conoce bien que el DENV reduce la capacidad de las células dendríticas para producir interferón tipo I (IFN-I), el cual se dispara normalmente en respuesta a diversos inductores como infecciones por otros virus o por la exposición a poli (I:C), ligando de *toll-like receptor 3* (TLR-3). Lo anterior claramente indica que el DENV antagoniza la vía de producción de IFN-I en células dendríticas humanas y constituye en sí un mecanismo de evasión de la respuesta inmune<sup>2</sup>. El efecto inhibitorio del IFN-I hacia DENV es dependiente de dosis, requiere de la replicación viral y se puede observar en las células dendríticas desde las 2 h posteriores a la infección<sup>1</sup>.

## Interferones tipo I

Los IFN-I conducen al establecimiento del estado antiviral que restringe la diseminación del virus en las células del hospedero. Mediante su unión al receptor de interferón  $\alpha/\beta$  (IFN- $\alpha/\beta$ ) en la superficie celular, estas citocinas inducen una respuesta de resistencia a la replicación viral. Este evento se lleva a cabo mediante la activación de la cascada de señalización mediada por *Janus activated kinase-nuclear signal transducer and activator of transcription* (JAK-STAT),

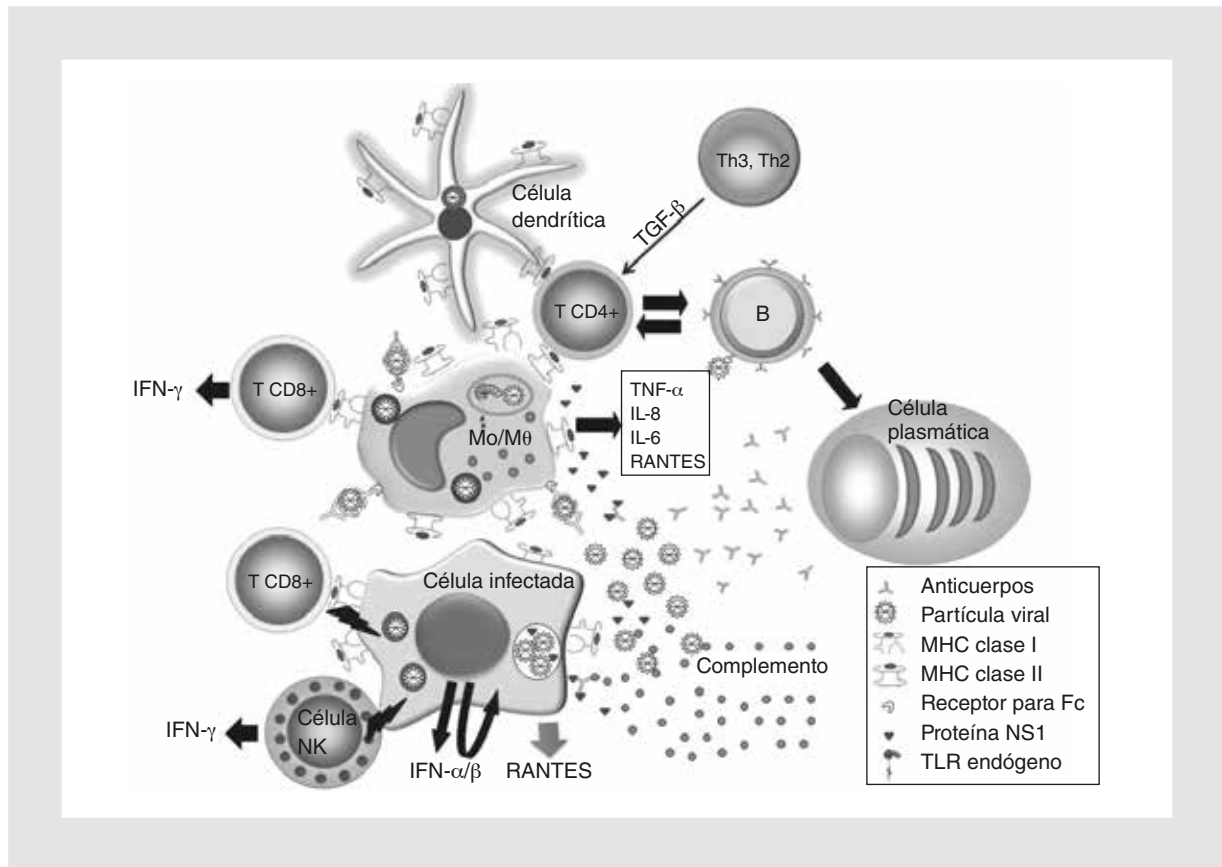
que induce la expresión de los genes *interferon-stimulated genes* (ISG). La unión del IFN-I a su receptor produce la activación de los factores STAT-1 y STAT-2, que forman heterodímeros en su asociación con *interferon regulatory factor 9* (IRF-9), para formar *IFN-stimulated gene factor 3* (ISGF-3). Este factor se une específicamente a los elementos de respuesta estimulados por interferón (ISRE) localizados en los promotores de los genes antivirales. A pesar de los niveles significativos de IFN-I inducidos, en las células dendríticas infectadas se producen partículas de DENV masivamente, debido a la actividad antagónica que tiene el DENV sobre el IFN-I, lo cual resulta de la interferencia con la señalización mediada por STAT<sup>3</sup>.

Al analizar la capacidad de las 10 proteínas virales del DENV para antagonizar la respuesta de IFN-I, se encontró que la expresión en células humanas A549 de las proteínas NS2A, NS4A o NS4B induce un aumento en la replicación de variantes virales sensibles a los IFN. Además, especialmente NS4B produce una intensa disminución de la expresión del gen para IFN- $\beta$ . En células infectadas con DENV o en las que expresan NS4B no se pudo identificar la forma activada de STAT-1, aun en presencia de IFN- $\beta$  o interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), lo que indica que NS4B participa en el bloqueo de la señalización durante la infección por DENV<sup>2</sup>. En células VERO, la expresión de la proteína NS4B del DENV fue suficiente para inhibir la activación de STAT-1 inducida por IFN- $\beta$ , aunque las proteínas NS2A y NS4A también contribuyen a producir este efecto<sup>4</sup>. También se ha demostrado que la NS5 se une a STAT-2 e induce su degradación en los proteasomas<sup>5,6</sup>. STAT-2 es también un componente clave en la protección contra la infección por DENV, ya que no es suficiente inactivar la función de STAT-1 para neutralizar la respuesta antiviral durante la infección<sup>7</sup>.

Finalmente, la evidencia indica que la inhibición de la respuesta de IFN-I mediada por la infección con el DENV en células dendríticas humanas requiere del complejo catalítico NS2B3 activo para antagonizar completamente la producción de IFN-I<sup>1,2</sup>. En la figura 1 se ilustran los aspectos generales y los efectores que participan en la respuesta inmune en contra del DENV.

## Respuesta citotóxica y fagocítica

Las células NK sensan la presencia de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I en la superficie celular. La carencia o una expresión baja de las mismas induce la eliminación de la célula por una de estas dos vías: la vía secretora, que



**Figura 1.** Ilustración de la respuesta inmune global que se produce durante la infección con el DENV. La respuesta del IFN- $\alpha/\beta$  y el complemento se ve profundamente afectada en los casos graves de dengue. Hay un exceso de TNF- $\alpha$ , RANTES, IL-8, IL-6, IFN- $\gamma$  y TGF- $\beta$  principalmente. Una buena parte de la desregulación de la respuesta inmune durante las infecciones parece deberse a la excesiva activación del monocito/macrófago, que provoca la cascada de citocinas reportada para los casos de FHD/SCD.

es dependiente de granzimas, y la vía no secretora, que depende de Fas (CD95), que son además señales de activación de la apoptosis<sup>9</sup>.

Está claro que diversos flavivirus inducen sobreexpresión de moléculas del MHC de clase I en la superficie celular para evadir la actividad de las células NK<sup>9</sup>. Hershkovitz, et al. demostraron que la transfección celular con un replicón compuesto solo por las proteínas no estructurales del DENV (NS1 a NS5) es suficiente para producir este fenómeno<sup>10</sup>, lo cual indica que alguna de estas proteínas afecta a la producción del MHC de clase I.

Adicionalmente, las células NK tienen receptores para la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG) que posibilitan la unión de anticuerpos específicos hacia componentes virales en una infección secundaria. En el dengue se ha reportado una rápida activación de células NK contra células infectadas por el DENV y su eliminación tanto por citólisis directa como por citotoxicidad dependiente de anticuerpos<sup>11,12</sup>. Adicionalmente, al activarse las células NK producen IFN- $\gamma$ , que es también un efector importante de la respuesta antiviral

y que participa en la activación de los macrófagos.

El DENV se replica eficientemente en varios tipos celulares, entre ellos en los monocitos/macrófagos, por lo que la infección de estas células puede afectar a la respuesta proinflamatoria y a la fagocítica. En ratones infectados por DENV, se observa que tanto los macrófagos del bazo como los de la cavidad peritoneal disminuyen su actividad fagocítica<sup>13</sup>. Los macrófagos activados producen óxido nítrico (NO), que es un mediador de la inflamación y un efector importante de la destrucción de las partículas virales fagocitadas<sup>14-16</sup>, así que la afeción de estas actividades favorece la diseminación viral.

### Sistema del complemento

El complemento representa un importante mecanismo efector tanto a nivel de la respuesta inmune innata (vía alternativa y vía de la lectina) como de la respuesta inmune adaptativa (vía clásica). La fijación de complemento media la eliminación de algunos microorganismos a través de la formación del complejo de

ataque a la membrana (*membrane attack complex* [MAC]).

En el suero la proteína viral NS1 se une al componente C4 y este evento induce su degradación mediante la proteasa específica del complemento CR1, evitándose así la acumulación de C4b que contribuye a la formación de C3 convertasa (C4b2a) y a la formación del MAC<sup>17</sup>.

En los pacientes con FHD y SCD se ha reportado un descenso importante en los niveles plasmáticos de C3, C4 y factor B<sup>18</sup>. Sin embargo, estudios recientes indican que en las células endoteliales infectadas por el DENV, la producción del factor B aumenta por lo menos 34 veces<sup>19</sup>. En una infección secundaria el daño al endotelio puede ser producido por la fijación del complemento mediante la vía clásica, debido a la unión de anticuerpos a la NS1 en la superficie de las células endoteliales, o por reacción cruzada con las proteínas de superficie del endotelio<sup>20,21</sup>.

Las concentraciones de los factores H y D en el plasma de pacientes con FHD corresponden a las que favorecen la formación de la C3 convertasa, mientras que en pacientes con FD se han encontrado aquellas que inducen su inhibición<sup>22</sup>. Los componentes H y D contribuyen, en la vía alternativa del complemento, a la regulación de la formación de la C3 convertasa (C3bBb) de manera independiente de anticuerpos.

Avirutnan, et al. reportaron que la lectina de unión a manosa (MBL) puede neutralizar la infección por el DENV<sup>23</sup>. En esta interacción el efecto de neutralización parece ser directo y no requiere de la fijación del complemento<sup>24</sup>. El gen *MBL2* de humanos, que codifica a la MBL, exhibe un notable polimorfismo que impacta tanto sus niveles como su actividad<sup>25</sup>. Estas diferencias genéticas podrían explicar, por lo menos en parte, las diferentes susceptibilidades a las infecciones, entre ellas al dengue.

## Activación de linfocitos T

Los linfocitos T CD4+ activados por los péptidos presentados en moléculas de clase II del MHC proliferan y secretan citocinas que polarizan la respuesta hacia las células efectoras más adecuadas para la eliminación del patógeno, T *helper* 1 (Th1), T *helper* 2 (Th2), T *helper* 17 (Th17) o incluso células T reguladoras (Treg). Como en las células dendríticas humanas infectadas con el DENV no hay inducción de la producción de IFN-I, queda afectada también la capacidad de activación de células T *naive* hacia una respuesta de tipo Th1<sup>1</sup>. Además, se ha reportado que las células dendríticas infectadas con el virus del DENV-2 son incapaces de

inducir la diferenciación de la población de células CD4+ productoras del IFN- $\gamma$ <sup>26</sup>.

En los pacientes con FD se presenta activación celular de linfocitos T CD4+ y CD8+ desde el momento de la manifestación de los síntomas, aunque se ha encontrado que muy pocos linfocitos CD8+ son específicos y que además están programados para apoptosis<sup>27</sup>. Los linfocitos T CD8+ que son específicos para las proteínas del DENV responden a la activación produciendo IFN- $\gamma$  y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), además de expresar el marcador de desgranulación CD107a en la superficie celular y exhibir actividad citotóxica *in vivo*<sup>28</sup>.

En las infecciones secundarias es clara la activación de los linfocitos T CD8+ de memoria con reactividad cruzada entre los diferentes serotipos<sup>29</sup>. Adicionalmente, se ha documentado que durante el periodo de defervescencia ocurre una apoptosis significativa de las células mononucleares de sangre periférica en los pacientes con FHD<sup>30</sup>.

En *Macacrus rhesus* los péptidos virales capaces de activar tanto a linfocitos T CD4+ como a CD8+ provienen primordialmente de las proteínas NS1, NS3 y NS5<sup>31</sup>, aunque en el modelo de ratón infectado con el DENV-2 cepa D2S10 se identifican células CD8+ que responden a 12 epítomos derivados de seis de las proteínas virales (C, M, E, NS2A, NS4B y NS5). Los epítomos inmunodominantes en este modelo son seis: C<sub>51-59</sub>, E<sub>-2-6</sub>, E<sub>451-458</sub>, NS2A<sub>8-15</sub>, NS4B<sub>99-107</sub> y NS5<sub>237-245</sub><sup>31</sup>.

En la fase aguda de la infección con DENV se ha detectado un incremento significativo de linfocitos Treg, que exhiben el fenotipo CD4+, CD25+, FoxP3+ y tienen la capacidad de suprimir la proliferación de otros linfocitos T, secretan IL-10 y suprimen la producción de citocinas vasoactivas, como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-6<sup>32</sup>. Así, aunque la población de linfocitos Treg se expande y funciona normalmente en la infección aguda, su frecuencia relativa resulta insuficiente para contrarrestar la inmunopatogénesis observada en las formas graves de la enfermedad.

## Respuesta mediada por anticuerpos

En el 80% de los individuos infectados se ha detectado la presencia de anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) específicos entre el día 5 y 10, y en el 99% de los pacientes estos persisten hasta dos o tres meses después de la infección<sup>33</sup>.

La respuesta mediada por IgG hacia la infección por DENV puede perdurar durante décadas<sup>34</sup>. Los anticuerpos generados son específicos, pero en las formas graves se presenta reactividad cruzada con los diferentes serotipos<sup>35</sup>.

Durante la infección por DENV también se estimula la generación de anticuerpos inmunoglobulina A (IgA) específicos, tanto séricos como secretados, los cuales se han convertido en un importante biomarcador para el diagnóstico de la infección<sup>36-38</sup>. La producción de anticuerpos neutralizantes contra DENV resulta efectiva en el control de la infección, pero si se produce una infección secundaria con algún serotipo distinto, entonces se puede presentar el fenómeno denominado potenciación mediada por anticuerpos (*antibody dependent enhancement* [ADE]). Este fenómeno favorece el incremento en la interiorización de partículas virales opsonizadas por el receptor II para el Fc de la IgG (FcγRII) en macrófagos y células dendríticas. Interesantemente, la evidencia experimental indica que la infección por DENV de las células monocíticas humanas vía el receptor de Fc suprime la transcripción/traducción de los genes para IL-12, IFN-γ y TNF-α, y promueve la expresión/síntesis de aquellos para IL-6 e IL-10. Asimismo, este tipo de infección también suprime la liberación de NO al bloquear la activación de STAT-1 y afectar al *interferon regulatory factor 1* (IRF-1) que interviene en la producción de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS)<sup>39</sup>.

Adicionalmente, para explicar la patogénesis en el dengue se utiliza la teoría del «pecado antigénico original», que postula que en un individuo previamente infectado por un serotipo viral, en una infección subsecuente con una variante heterotípica, hay una proliferación y activación de linfocitos T CD8+ de memoria específicos para la cepa primoinfectante, que presentan una respuesta cruzada con la nueva variante viral y contribuyen al daño en las infecciones secundarias<sup>40-42</sup>. En pacientes con FHD se ha encontrado una alta concentración de anticuerpos contra las proteínas E, NS1 dimerica y M<sup>43</sup>. La formación de complejos inmunes circulantes pudiera tener un papel importante en la inmunopatogénesis viral<sup>44</sup> por un mecanismo de hipersensibilidad tipo III.

Por otro lado, el fenómeno de ADE contribuye a explicar la patogénesis de la infección en recién nacidos de madres infectadas. Así, debido a la transferencia transplacentaria de anticuerpos IgG específicos contra el serotipo viral infectante de la madre, el recién nacido está expuesto al desarrollo de cuadros graves al ser infectado por otra variante viral<sup>45</sup>.

## Inmunopatogénesis en el dengue

La FHD y el SCD son las manifestaciones más graves de las infecciones causadas por el DENV. En estas

se produce fiebre muy alta, aumento importante en la permeabilidad vascular, hemoconcentración, trombocitopenia, hemorragias y hepatomegalia. En los casos de FHD los niveles *in vivo* de varias citocinas, especialmente IL-6, IL-8, TNF-α e IFN-γ, aumentan desproporcionadamente<sup>46-51</sup>. En la tabla 1 se mencionan las citocinas que consistentemente se han encontrado alteradas en la FHD.

En la FHD se observan algunos efectos sistémicos relacionados con los altos niveles de TNF-α; tal es el caso de la fiebre y un aumento en la permeabilidad vascular con salida de albúmina<sup>55</sup>. Además, se ha sugerido que la elevada concentración de TNF-α pudiera participar en la inducción de apoptosis de células endoteliales y mediar así la pérdida de la integridad estructural del endotelio observada en los casos graves<sup>39,56,57</sup> (Fig. 2). Adicionalmente, el TNF-α actúa sobre el endotelio e induce la expresión de iNOS y la producción del NO que provoca vasodilatación<sup>58</sup>. El NO también parece participar en el daño endotelial observado en presencia de anticuerpos; esto ocurre por la reacción cruzada de los anticuerpos anti-NS1 que se unen a las células endoteliales y conduce a la producción de NO y apoptosis<sup>21,59,60</sup>. Estudios en ratones confirman que el TNF-α juega un papel central en el desarrollo de las hemorragias<sup>56</sup>.

Los altos niveles de TNF-α se han relacionado consistentemente con la gravedad de la enfermedad, constituyendo tal vez uno de los principales elementos inmunopatogénicos del dengue<sup>61</sup>. Producen aumento de la permeabilidad vascular y pueden inducir la apoptosis de las células endoteliales<sup>39,56,57</sup>. Más aún, se sabe bien que uno de los polimorfismos en el promotor de TNF (-308A), que afecta a los niveles de expresión de TNF-α, está asociado con la susceptibilidad a desarrollar FHD<sup>62</sup>. Sin embargo, el notable aumento en esta citocina no es suficiente para explicar integralmente la enfermedad en los casos graves de dengue.

No hay duda de que la activación celular mediada por ciertas citocinas favorece la infección o incluso participa en la patogénesis<sup>63-64</sup>. Una respuesta inmune proinflamatoria intensa facilita la progresión de la enfermedad; los monocitos y macrófagos de pacientes infectados con DENV producen altos niveles de citocinas, como TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-18, IFN-γ y proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1)<sup>39,63,65</sup>. Algunos grupos reportan que los niveles de IL-1β correlacionan inversamente con la gravedad de la enfermedad<sup>47,66</sup>.

En las infecciones graves por el DENV se ha encontrado un aumento significativo de la IL-8<sup>48</sup>. La



Tabla 1. Comparación cuantitativa de diferentes citocinas de la respuesta inmune en FD y FHD

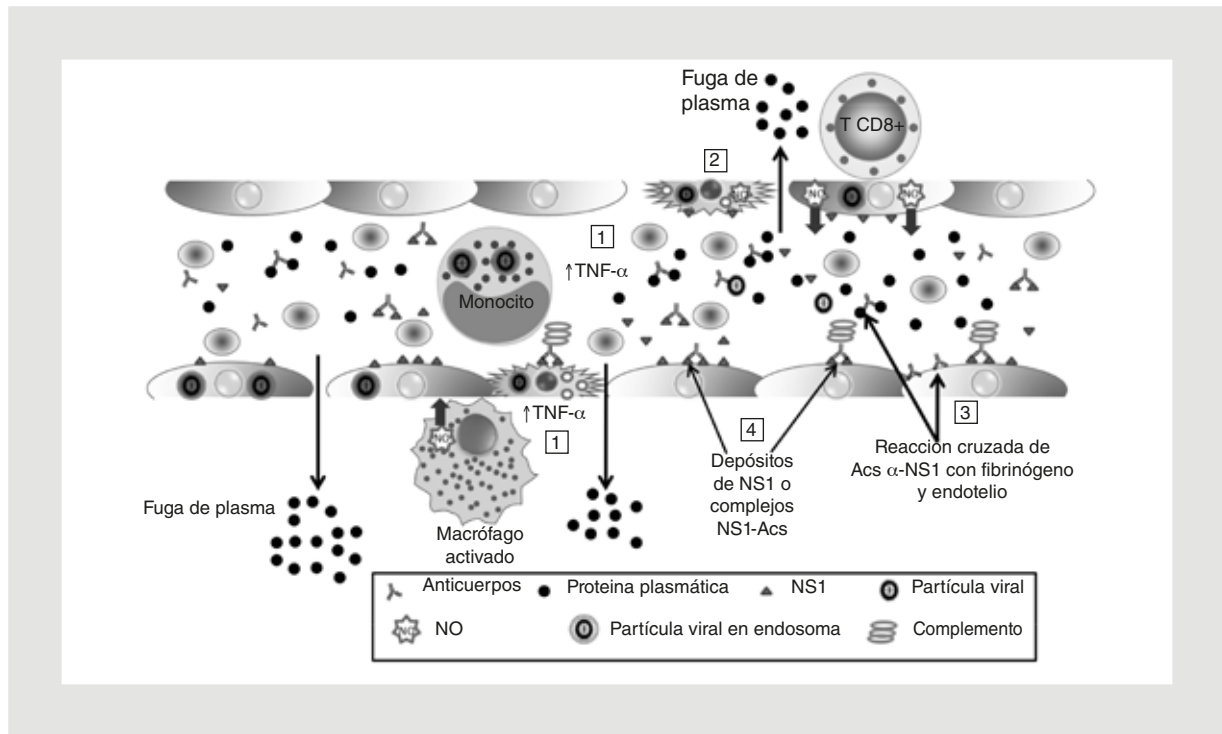
	Origen y función	Individuos normales	Pacientes con FD	Pacientes con FHD	Referencia
<b>Proinflamatorias</b>					
IL-6	Participa en la diferenciación de plaquetas, hepatocitos y linfocitos T	5-15 pg/ml	60-1100 pg/ml	> 50-8,000 pg/ml	Priyadarshini, et al. <sup>52</sup>
IL-8	Producida por monocitos, linfocitos, hepatocitos y células endoteliales, entre otros. Quimioattractante de neutrófilos, basófilos y células T	0 pg/ml	1-20 pg/ml	200-5,668 pg/ml	Raghupathy, et al. <sup>48</sup>
TNF- $\alpha$	Producida principalmente por monocitos/macrófagos. Pirógeno endógeno. Citocina con efecto vasodilatador y apoptótico	< 4.0 pg/ml	3.49 $\pm$ 0.36 pg/ml	36.57 $\pm$ 19.47 pg/ml	Wang, et al. <sup>53</sup>
<b>Regulación Th1/Th2</b>					
IL-13	Actividad similar a IL-4	4 $\pm$ 3 pg/ml	22 $\pm$ 12 pg/ml	De 29 $\pm$ 76 a 205 $\pm$ 103 pg/ml	Mustafa, et al. <sup>54</sup>
IL-18	Induce inmunidad mediada por células Th1	15 $\pm$ 4 pg/ml	76 $\pm$ 50 pg/ml	De 300 $\pm$ 110 pg/ml	Mustafa, et al. <sup>54</sup>

sobreexpresión de esta citocina se ha observado *in vitro* en líneas celulares de monocitos/macrófagos, en monocitos humanos primarios y en células endoteliales, entre otros<sup>63,67,68</sup>. Sin embargo, la IL-8 y otras citocinas relevantes en los casos graves de dengue (IL-6, IL-2, IFN- $\gamma$ ) aumentan también en numerosas enfermedades. Por ello el valor pronóstico de las mismas en el dengue está en función de establecer tempranamente la infección con el DENV.

En la infección con DENV se altera significativamente la quimiocina *regulated and normal T-cell expressed and secreted* (RANTES), aunque no se ha reportado que existan diferencias consistentes entre los niveles observados en FD y en FHD/SCD. La quimiocina RANTES es producida por diversas estirpes celulares y es un quimioattractante de células T, NK, neutrófilos y basófilos. Numerosos estudios *in vitro* documentan que en la infección con DENV aumenta la producción de RANTES en monocitos/macrófagos<sup>69</sup>, células endoteliales<sup>19,20</sup>, células dendríticas primarias<sup>70</sup>, células cebadas<sup>71</sup>, hepatocitos<sup>70,72,73</sup> e incluso linfocitos T CD4+ de memoria<sup>74</sup>. Aunque existen estudios que confirman el aumento sistémico de RANTES en pacientes con dengue<sup>75,76</sup>, el grupo de Guzmán reporta la disminución del mismo<sup>77</sup>. También los niveles de las quimiocinas MIP-1 $\alpha$  y MIP-1 $\beta$  aumentan significativamente en las infecciones por el DENV<sup>78</sup>.

Respecto a la respuesta adaptativa celular, durante la fase aguda de una FHD se han encontrado también niveles elevados de IL-2R, CD4 y CD8 solubles en pacientes que desarrollan formas graves más tarde<sup>79</sup>. Adicionalmente, se han reportado diferencias notorias en la activación y función de las células CD4+, CD8+ y NK entre la FD y la FHD<sup>12,80,81</sup>. En el dengue la respuesta citotóxica de los linfocitos T CD8+ contribuye al daño de células no infectadas por el virus, tales como hepatocitos<sup>45</sup>. Es posible que una activación celular temprana e inadecuada de los linfocitos T CD8+ se relacione directamente con la gravedad de la enfermedad<sup>61,81</sup>.

El fondo genético de los individuos es otro elemento importante en la patogénesis del dengue. A este respecto, el MHC es un componente central en la resistencia o susceptibilidad a desarrollar las formas graves de la enfermedad: FHD/SCD. Se han encontrado algunas variantes de las moléculas de histocompatibilidad de clase I (HLA-A, B y C) y clase II (HLA-DR y DQ) asociadas con estas condiciones en numerosas poblaciones alrededor del mundo (Tabla 2). También se ha demostrado un aumento en la expresión de moléculas MHC de clase I en los casos más graves de la enfermedad<sup>83,92,93</sup>. Es probable que la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8+ participe en el daño, pero quedan aún por establecerse los mecanismos moleculares operantes en este fenómeno. A nivel clínico, en los pacientes con



**Figura 2.** Esquema de los principales procesos que participan en el daño al endotelio en la FHD. Los procesos que pueden intervenir en el daño al endotelio en infecciones por el DENV son varios y los principales son cuatro. 1) El TNF- $\alpha$  excesivo, tanto el circulante como el producido por macrófagos activados, puede conducir a un aumento en la permeabilidad vascular y a la apoptosis de células endoteliales. 2) La iNOs y su actividad para producir NO se incrementan en las células endoteliales que sufren apoptosis. 3) El mimetismo molecular que existe entre las proteínas virales y propias produce anticuerpos de reacción cruzada que activan al complemento y dañan el endotelio. 4) Los complejos solubles NS1-anticuerpo se forman o depositan sobre las células endoteliales y producen daño adicional por fijación del complemento. La vasodilatación, la apoptosis y el daño al endotelio conllevan a la característica fuga de plasma y posiblemente a las hemorragias observadas en FHD/SCD.

FHD es frecuente encontrar tanto trombocitopenia ( $\leq 150,000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>) como leucopenia<sup>94,95</sup>.

En cuanto a la respuesta mediada por anticuerpos, la reactividad cruzada por mimetismo molecular contra componentes del endotelio y de la cascada de coagulación pudiera conformar un proceso importante en la inmunopatogénesis del dengue<sup>62</sup>. Se sabe que los anticuerpos antiproteína E del DENV reconocen tanto a la trombina como al plasminógeno; este es el precursor de la plasmina responsable de la disgregación de los coágulos<sup>96,97</sup>. Así mismo, en células endoteliales se han identificado varias moléculas que son reconocidas por los anticuerpos anti-NS1<sup>21,61,98</sup>. Adicionalmente, existe evidencia de que los anticuerpos generados contra la proteína NS1 se unen a la superficie de las células endoteliales, y la fijación de complemento por vía clásica produce el daño al endotelio<sup>65</sup>.

Respecto a la secuencialidad de las infecciones, existen reportes de que una infección primaria con DENV-1 seguida por una secundaria con DENV-2

condiciona a que en la segunda las manifestaciones clínicas de la enfermedad sean en general más graves<sup>99</sup>. Finalmente, el serotipo viral DENV-2 se asocia más frecuentemente a los casos graves de la enfermedad en comparación con el DENV-1<sup>100</sup>. La inmunidad preexistente contra alguno de los cuatro serotipos virales constituye un factor de riesgo muy importante para desarrollar las formas graves de la enfermedad (FHD/SCD).

## Conclusión

Aunque la desregulación de varios de los efectores de la respuesta inmune los perfila como participantes en el daño observado en los casos graves de dengue, el mecanismo global que contribuye a que el sistema inmune participe en la patogénesis de la FHD permanece sin ser elucidado en su totalidad. Las diferencias en niveles tanto de citocinas como de complemento, así como en la activación celular, observadas en pacientes con FD y FHD, claramente indican procesos

Tabla 2. Alelos del MHC de clase I y II asociados tanto a susceptibilidad como a protección en dengue

Alelo	Efecto	Tipo	Población	Referencia
<b>MHC clase I</b>				
HLA-A*01	S	FHD	Brasileña	Monteiro, et al. <sup>82</sup>
HLA-A*02	S	FHD/SCD	Tailandesa	Chiewsilp, et al. <sup>83</sup>
HLA-A*23	P	DF	Jamaiquina	Brown, et al. <sup>84</sup>
HLA-A*24	S	FHD/SCD	Vietnamita	Loke, et al. <sup>85</sup> , Nguyen, et al. <sup>86</sup>
	S	FD	Jamaiquina	Brown, et al. <sup>84</sup>
HLA-A*29	S	FHD/SCD	Cubana	Paradoa Pérez, et al. <sup>87</sup>
	S	FHD-serotipo 2	Cubana	Sierra, et al. <sup>88</sup>
HLA-A*31	S	SCD	Cingalesa	Malavige, et al. <sup>89</sup>
HLA-A*0203	P	FHD-2da	Tailandesa	Stephens, et al. <sup>90</sup>
HLA-A*0207	S	FHD-2da	Tailandesa	Stephens, et al. <sup>90</sup>
HLA-B*13	P	FHD/SCD	Tailandesa	Chiewsilp, et al. <sup>83</sup>
HLA-B*15	S	FHD-2da	Cubana	Sierra, et al. <sup>88</sup>
HLA-B*44	P	FD-2da	Tailandesa	Stephens, et al. <sup>90</sup>
HLA-B*46	P	FD-2da	Tailandesa	Stephens, et al. <sup>90</sup>
HLA-B*51	S	FHD-2da con D1 o D2	Tailandesa	Stephens, et al. <sup>90</sup>
HLA-B*52	S	FD-2da con D1 o D2	Tailandesa	Stephens, et al. <sup>90</sup>
HLA-B*62	P	FD-después 2da	Tailandesa	Stephens, et al. <sup>90</sup>
HLA-CW*01	S	FHD	Cubana	Paradoa Pérez, et al. <sup>87</sup>
HLA-CW*04	S	FD	Jamaiquina	Brown, et al. <sup>84</sup>
<b>MHC clase II</b>				
HLA-DRB1*04	P	FHD	Mexicana	LaFleur, et al. <sup>91</sup>
HLA-DRB1*08	S	SCD	Cingalesa	Malavige, et al. <sup>89</sup>
HLA-DRB1*0901	P	SCD	Vietnamita	Nguyen, et al. <sup>86</sup>
HLA-DRB5*01/02	S	FD	Jamaiquina	Brown, et al. <sup>84</sup>
HLA-DRB1*07	P	FD	Cubana	Sierra, et al. <sup>88</sup>
HLA-DQB*02	P	FD	Jamaiquina	Brown, et al. <sup>84</sup>
HLA-DQB*03	P	FD	Jamaiquina	Brown, et al. <sup>84</sup>
HLA-DQB*06	P	FD	Jamaiquina	Brown, et al. <sup>84</sup>

P: alelo relacionado con protección; S: alelo relacionado con susceptibilidad.

inmunopatogénicos en la FHD. Sin embargo, aún queda por establecer cuáles son los elementos iniciales y los más determinantes en la inmunopatogénesis del dengue. La mejor comprensión de estos eventos permitirá ulteriormente desarrollar medidas terapéuticas efectivas para intervenir en el curso de la infección y evitar así las formas graves de esta enfermedad.

Es importante para el futuro considerar en cada estudio realizado el componente temporal/espacial en la evolución de los casos clínicos, pues esta información mejorará nuestro entendimiento de la verdadera relevancia que cada uno de los efectores de la respuesta inmune tiene en las infecciones por el DENV y en la inmunopatogénesis de la FHD/SCD.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN y al Centro de Investigaciones Regionales Hideyo Noguchi de la UADY el apoyo a las actividades académicas y de investigación. Un especial agradecimiento a la M. en C. Antonina Oltra Ramírez, del Laboratorio de Inmunología Celular e Inmunopatogénesis, por sus sugerencias durante la revisión de este manuscrito.

## Bibliografía

- Rodríguez-Madoz J, Belicha-Villanueva A, Bernal-Rubio D, Ashour J, Ayllon J, Fernandez-Sesma A. Inhibition of the type I interferon response in human dendritic cells by dengue virus infection requires a catalytically active NS2B3 complex. *J Virol.* 2010;84:9760-74.
- Morrison J, Aguirre S, Fernandez Sesma A. Innate immunity evasion by dengue virus. *Viruses.* 2012;4:397.
- Ho LJ, Hung LF, Weng CY, et al. Dengue virus type 2 antagonizes IFN- $\alpha$  but not IFN- $\gamma$  antiviral effect via down-regulating Tyk2-STAT signaling in the human dendritic cell. *J Immunol.* 2005;174:8163-72.
- Muñoz-Jordán JL, Laurent-Rolle M, Ashour J, et al. Inhibition of alpha/beta interferon signaling by the NS4B protein of flaviviruses. *J Virol.* 2005;79:8004-13.
- Mazzon M, Jones M, Davidson A, Chain B, Jacobs M. Dengue virus NS5 inhibits interferon-alpha signaling by blocking signal transducer and activator of transcription 2 phosphorylation. *J Infect Dis.* 2009;200:1261-70.
- Ashour J, Laurent-Rolle M, Shi PY, García-Sastre A. NS5 of dengue virus mediates STAT2 binding and degradation. *J Virol.* 2009;83:5408-18.
- Perry ST, Buck MD, Lada SM, Schindler C, Shresta S. STAT2 mediates innate immunity to dengue virus in the absence of STAT1 via the type I interferon receptor. *PLoS Pathog.* 2011;7(2):e1001297.
- Goldsby R, Kindt T, Osborne B, Kuby J. *Immunology.* 6.ª ed. Nueva York: WH Freeman and Co.; 2007.
- Lobgis M, Müllbacher A, Lee E. Evidence that a mechanism for efficient flavivirus budding upregulates MHC class I. *Immunol Cell Biol.* 2004;82:184-8.
- Hershkovitz O, Zilka A, Bar-Ilan A, et al. Dengue virus replicon expressing the nonstructural proteins suffices to enhance membrane expression of HLA class I and inhibit lysis by human NK cells. *J Virol.* 2008;82:7666-76.
- Kurane I, Hebblewaite D, Ennis F. Characterization with monoclonal antibodies of human lymphocytes active in natural killing and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity of dengue virus-infected cells. *Immunology.* 1986;58:429-36.
- Azeredo EL, De Oliveira-Pinto LM, Zagne SM, Cerqueira DIS, Nogueira RMR, Kubelka CF. NK cells, displaying early activation, cytotoxicity and adhesion molecules, are associated with mild dengue disease. *Clin Exp Immunol.* 2006;143:345-56.
- Chaturvedi UC, Nagar R, Mathur A. Effect of dengue virus infection on Fc-receptor functions of mouse macrophages. *J Gen Virol.* 1983;64:2399-407.
- Charnsilpa W, Takhampunya R, Endy TP, Mammen MP, Libraty DH, Ubol S. Nitric oxide radical suppresses replication of wild-type dengue 2 viruses in vitro. *J Med Virol.* 2005;77:89-95.
- Takhampunya R, Padmanabhan R, Ubol S. Antiviral action of nitric oxide on dengue virus type 2 replication. *J Gen Virol.* 2006;87:3003-11.
- Chaturvedi U, Nagar R. Nitric oxide in dengue and dengue haemorrhagic fever: necessity or nuisance? *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56:9-24.
- Avirutnan P, Fuchs A, Hauhart RE, et al. Antagonism of the complement component C4 by flavivirus nonstructural protein NS1. *J Exp Med.* 2010;20:793-806.
- Bokisch VA, Muller-Eberhard HJ, Dixon FJ. The role of complement in hemorrhagic shock syndrome (dengue). *Trans Assoc Am Physicians.* 1973;86:102-10.
- Dalrymple NA, MacKow ER. Endothelial cells elicit immune-enhancing responses to dengue virus infection. *J Virol.* 2012;86:6408-15.
- Avirutnan P, Punyadee N, Noisakran S, et al. Vascular leakage in severe dengue virus infection a potential role for the nonstructural viral protein NS1 and complement. *J Infect Dis.* 2006;193:1078-88.
- Cheng HJ, Lin CF, Lei HY, et al. Proteomic analysis of endothelial cell autoantigens recognized by anti-dengue virus nonstructural protein 1 antibodies. *Exp Biol Med.* 2009;234:63-73.
- Nascimento EJ, Silva AM, Cordeiro MT, et al. Alternative complement pathway deregulation is correlated with dengue severity. *PLoS One.* 2009;4(8):e6782.
- Avirutnan P, Hauhart RE, Somnuk P, Blom AM, Diamond MS, Atkinson JP. Binding of flavivirus nonstructural protein NS1 to C4b binding protein modulates complement activation. *J Immunol.* 2011;187:424-33.
- Shresta S. Role of complement in dengue virus infection: protection or pathogenesis? *MBio.* 2012;3:e00003-12.
- Garred P, Larsen F, Madsen HO, Koch C. Mannose-binding lectin deficiency revisited. *Mol Immunol.* 2003;40:73-84.
- Chase AJ, Medina FA, Muñoz-Jordán JL. Impairment of CD4+ T cell polarization by dengue virus-infected dendritic cells. *J Infect Dis.* 2011;203:1763-74.
- Mongkolsapaya J, Duangchinda T, Dejnirattisai W, et al. T cell responses in dengue hemorrhagic fever: are cross-reactive T cells suboptimal?. *J Immunol.* 2006;176:3821-9.
- Yauch LE, Zellweger RM, Kotturi MF, et al. A protective role for dengue virus-specific CD8+ T cells. *J Immunol.* 2009;182:4865-73.
- Friberg H, Burns L, Woda M, et al. Memory CD8+ T cells from naturally acquired primary dengue virus infection are highly cross-reactive. *Immunol Cell Biol.* 2011;89:122-9.
- Myint KS, Endy TP, Mongkolsirichaikul D, et al. Cellular immune activation in children with acute dengue virus infections is modulated by apoptosis. *J Infect Dis.* 2006;194:600-7.
- Mladinich KM, Piaskowski SM, Rudersdorf R, et al. Dengue virus-specific CD4+ and CD8+ T lymphocytes target NS1, NS3 and NS5 in infected Indian rhesus macaques. *Immunogenetics.* 2012;64:111-21.
- Lühn K, Simmons C, Moram E, et al. Increased frequencies of CD4+, CD25<sup>high</sup> regulatory T cells in acute dengue infection. *J Exp Med.* 2007;204:979-85.
- McBride W. Evaluation of dengue NS1 test kits for the diagnosis of dengue fever. *Diagn Microb Infect Dis.* 2009;64:31-6.
- Smith SA, Zhou Y, Olivarez NP, Broadwater AH, Da Silva AM, Crowe JE Jr. Persistence of circulating memory B cells clones with potential for dengue virus disease enhancement for decades following the infection. *J Virol.* 2012;86:2665-72.
- Scott RM, Nimmannitya S, Bancroft WH, Mansuwan P. Shock syndrome in primary dengue infections. *Am J Trop Med Hyg.* 1976;25:866-74.
- Talarmin A, Labeau B, Lelarge J, Sarthou JL. Immunoglobulin A-specific capture enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of dengue fever. *J Clin Microbiol.* 1998;36:1189-92.
- Balmaseda A, Guzmán MG, Hammond S, et al. Diagnosis of dengue virus infection by detection of specific immunoglobulin M (IgM) and IgA antibodies in serum and saliva. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10:317-22.
- Nawa M, Takasaki T, Ito M, Inoue S, Morita K, Kurane I. Immunoglobulin A antibody responses in dengue patients: a useful marker for serodiagnosis of dengue virus infection. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12:1235-7.
- Chareonsirisuthigul T, Kalayanaroj S, Ubol S. Dengue virus (DENV) antibody-dependent enhancement of infection upregulates the production of anti-inflammatory cytokines, but suppresses anti-DENV free radical and pro-inflammatory cytokine production in THP-1 cells. *J Gen Virol.* 2007;88:365-75.
- Halstead S, Rojanasuphot R, Sangkawibha N. Original antigenic sin in dengue. *Am J Trop Med Hyg.* 1983;32:154-6.
- Mongkolsapaya J, Dejnirattisai W, Xu XN, et al. Original antigenic sin and apoptosis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Nat Med.* 2003;9:912-7.
- Midgley CM, Bajwa-Joseph M, Vasanawathana S, et al. An in-depth analysis of original antigenic sin in dengue virus infection. *J Virol.* 2011;85:410-21.
- Lazaro-Olán L, Mellado-Sánchez G, García-Cordero J, et al. Analysis of antibody response in human dengue patients from the Mexican coast using recombinant antigens. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008;8:69-79.
- Malavige G, Fernando S, Seneviratne S. Dengue viral infections. *Postgrad Med J.* 2004;80:588-601.
- Mathew A, Rothman A. Understanding the contribution of cellular immunity to dengue disease pathogenesis. *Immunol Rev.* 2008;225:300-13.
- Hober D, Poli L, Roblin B, et al. Serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-1 beta (IL-1 beta) in dengue-infected patients. *Am J Trop Med Hyg.* 1993;48:324-31.
- Kuno G, Bailey RE. Cytokine responses to dengue infection among Puerto Rican patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1994;89:179-82.
- Raghupathy R, Chaturvedi UC, Al-Sayer H, et al. Elevated levels of IL-8 in dengue hemorrhagic fever. *J Med Virol.* 1998;56:280-5.
- Chaturvedi U, Nagar R, Shrivastava R. Macrophage & dengue virus: friend or foe? *Indian J Med Res.* 2006;124:23-40.
- Braga EL, Moura P, Pinto LM, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor- $\alpha$ , soluble tumor necrosis factor p75 and interferon- $\gamma$  in Brazilian patients with dengue fever and dengue hemorrhagic fever. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96:229-32.

51. Juffrie M, van Der Meer GM, Hack CE, et al. Inflammatory mediators in dengue virus infection in children: interleukin-8 and its relationship to neutrophil degranulation. *Infect Immun*. 2000;68:702-7.
52. Priyadarshini D, Gadia RR, Tripathy A, et al. Clinical findings and pro-inflammatory cytokines in dengue patients in Western India: a facility-based study. *PLoS One*. 2010;5(1):e8709.
53. Wang L, Chen R, Liu J, Yu H, Kuo H, Yang K. Implications of dynamic changes among tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), membrane TNF receptor, and soluble TNF receptor levels in regard to the severity of dengue infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77:297-302.
54. Mustafa AS, Elbishbishi EA, Agarwal R, Chaturvedi UC. Elevated levels of interleukin-13 and IL-18 in patients with dengue hemorrhagic fever. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2001;30(3):229-33.
55. Worrall NK, Chang K, Lejeune WS, et al. TNF- $\alpha$  causes reversible in vivo systemic vascular barrier dysfunction via NO-dependent and independent mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1997;273:H2565-74.
56. Chen HC, Hofman FM, Kung JT, Lin YD, Wu-Hsieh BA. Both virus and tumor necrosis factor alpha are critical for endothelium damage in a mouse model of dengue virus-induced hemorrhage. *J Virol*. 2007;81:5518-26.
57. Wati S, Li P, Burrell C, Carr J. Dengue virus (DV) replication in monocyte-derived macrophages is not affected by tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), and DV infection induces altered responsiveness to TNF- $\alpha$  stimulation. *J Virol*. 2007;81:10161-71.
58. Yen YT, Chen HC, Lin YD, Shieh CC, Wu-Hsieh BA. Enhancement by tumor necrosis factor alpha of dengue virus-induced endothelial cell production of reactive nitrogen and oxygen species is key to hemorrhage development. *J Virol*. 2008;82:12312-24.
59. Lin CF, Lei HY, Shiau AL, et al. Endothelial cell apoptosis induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein 1 via production of nitric oxide. *J Immunol*. 2002;169:657-64.
60. Lin YS, Yeh TM, Lin CF, et al. Molecular mimicry between virus and host and its implications for dengue disease pathogenesis. *Exp Biol Med*. 2011;236:515-23.
61. Green S, Vaughn DW, Kalanarooj S, et al. Early immune activation in acute dengue illness is related to development of plasma leakage and disease severity. *J Infect Dis*. 1999;179:755-62.
62. Fernández-Mestre MT, Gendzekhadze K, Rivas-Vetencourt P, Layrisse Z. TNF-alpha-308A allele, a possible severity risk factor of hemorrhagic manifestation in dengue fever patients. *Tissue Antigens*. 2004;64(4):469-72.
63. Lin C, Chiu S, Hsiao Y, et al. Expression of cytokine, chemokine, and adhesion molecules during endothelial cell activation induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein 1. *J Immunol*. 2005;174:395-403.
64. Restrepo B, Ramirez R, Arboleda M, Alvarez G, Ospina M, Diaz F. Serum levels of cytokines in two ethnic groups with dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79:673-7.
65. Ubol S, Masrinoul P, Chajjaruwanch J, Kalayanarooj S, Charoensirisuthikul T, Kasisith J. Differences in global gene expression in peripheral blood mononuclear cells indicate a significant role of the innate responses in progression of dengue fever but not dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 2008;197:1459-67.
66. Soemanto BE, Hasebe F, Igarashi A. Infection of dengue 2 virus strains isolated from patients exhibiting different disease severities to human peripheral blood leukocytes and production of cytokines in the infected culture supernatant. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1999;30:729-34.
67. Bosch I, Xhaja K, Estevez L, et al. Increased production of interleukin-8 in primary human monocytes and in human epithelial and endothelial cell lines after dengue virus challenge. *J Virol*. 2002;76:5588-97.
68. Medin C, Rothman A. Cell type-specific mechanisms of interleukin-8 induction by dengue virus and differential response to drug treatment. *J Infect Dis*. 2006;193:1070-77.
69. Chen YC, Wang SY. Activation of terminally differentiated human monocytes/macrophages by dengue virus: productive infection, hierarchical production of innate cytokines and chemokines, and the synergistic effect of lipopolysaccharide. *J Virol*. 2002;76:9877-87.
70. Medin CL, Fitzgerald KA, Rothman AL. Dengue virus nonstructural protein NS5 induces interleukin-8 transcription and secretion. *J Virol*. 2005;79:11053-061.
71. King CA, Anderson R, Marshall JS. Dengue virus selectively induces human mast cell chemokine production. *J Virol*. 2002;76(16):8408-19.
72. Suksanpaisan L, Cabrera-Hernandez A, Smith DR. Infection of human primary hepatocytes with dengue virus serotype 2. *J Med Virol*. 2007;79:300-7.
73. Conceição TM, El-Bacha T, Villas-Bôas CS, et al. Gene expression analysis during dengue virus infection in HepG2 cells reveals virus control of innate immune response. *J Infect*. 2010;60:65-75.
74. Swanson BJ, Murakami M, Mitchell TC, Kappler J, Marrack P. RANTES production by memory phenotype T cells is controlled by a posttranscriptional, TCR-dependent process. *Immunity*. 2002;17:605-15.
75. Lin YL, Liu CC, Chuang JI, et al. Involvement of oxidative stress, NF-IL-6 and RANTES expression in dengue-2-virus-infected human liver cells. *Virology*. 2000;276:114-26.
76. Becquart P, Wauquiez N, Nkoghe D, et al. Acute dengue virus 2 infection in Gabonese patients is associated with an early innate immune response, including strong interferon alpha production. *BMC Infect Dis*. 2010;10:356.
77. Pérez AB, García G, Sierra B, et al. IL-10 levels in Dengue patients: some findings from the exceptional epidemiological conditions in Cuba. *J Med Virol*. 2004;73(2):230-4.
78. Spain-Santana TA, Marglin S, Ennis FA, Rothman AL. MIP-1 alpha and MIP-1 beta induction by dengue virus. *J Med Virol*. 2001;65:324-30.
79. Kurane I, Innis BL, Nimmannitya S, et al. Activation of T lymphocytes in dengue virus infections. High levels of soluble interleukin 2 receptor, soluble CD4, soluble CD8, interleukin 2, and interferon-gamma in sera of children with dengue. *J Clin Invest*. 1991;88:1473-80.
80. Fadilah SA, Sahir S, Raymond A, Cheong SK, Aziz JA, Sivagengei K. Quantitation of T lymphocyte subsets helps to distinguish dengue hemorrhagic fever from classic dengue fever during the acute febrile stage. *Southeast Asian J Med Public Health*. 1999;4:710-7.
81. Kurane I, Matsutani T, Suzuki R, et al. T-cells responses to dengue virus in humans. *Trop Med Health*. 2011;39:45-51.
82. Monteiro SP, do Brasil PE, Cabello GM, et al. HLA-A\*01 allele: a risk factor for dengue haemorrhagic fever in Brazil's population. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107:224-30.
83. Chiewsilp P, Scott RM, Bhamarapavati N. Histocompatibility antigens and dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*. 1981;30:1100-5.
84. Brown MG, Salas RA, Vickers IE, Heslop OD, Smikle MF. Dengue HLA associations in Jamaicans. *West Indian Med J*. 2011;60:126-31.
85. Loke H, Bethell DB, Phuonng CX, et al. Strong HLA class I-restricted T cell responses in dengue hemorrhagic fever: a double-edged sword? *J Infect Dis*. 2001;184:1369-73.
86. Nguyen TP, Kikuchi M, Vu TQ, et al. Protective and enhancing HLA alleles, HLA-DRB1\*0901 and HLA-A\*24, for severe forms of dengue virus infection, dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(10):e304.
87. Paradao Pérez ML, Trujillo Y, Basanta P. Association of dengue hemorrhagic fever with the HLA system. *Hematologia (Budap)*. 1987;20:83-7.
88. Sierra B, Alegre R, Perez A, et al. HLA-A, -B, -C, and DRB1 allele frequencies in Cuban individuals with antecedents of dengue 2 disease: advantages of the Cuban population for HLA studies of dengue virus infection. *Hum Immunol*. 2007;68:531-40.
89. Malavige GN, Rostron T, Rohanachandra LT, et al. HLA class I and class II associations in dengue viral infections in a Sri Lankan population. *PLoS ONE*. 2011;6(6):e20581.
90. Stephens H, Klaythong R, Sirikong M, et al. HLA-A and -B allele associations with secondary dengue virus infections correlate with disease severity and the infecting viral serotype in ethnic thais. *Tissue Antigens*. 2002;60:309-18.
91. LaFleur C, Granados J, Vargas-Alarcon G, et al. HLA-DR antigen frequencies in Mexican patients with dengue virus infection: HLA-DR4 as a possible genetic resistance factor for dengue hemorrhagic fever. *Hum Immunol*. 2002;63:1039-44.
92. Appana R, Huat T, Lum L, Lay P, Vadivelu J, Devi S. Cross-reactive T-cell responses to the nonstructural regions of dengue viruses among dengue fever and dengue hemorrhagic fever patients in Malaysia. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14:969-77.
93. Othman S, Rahman NA, Yusof R. Induction of MHC Class I HLA-A2 promoter by dengue virus occurs at the NF $\kappa$ B binding domains of the Class I regulatory complex. *Virus Res*. 2012;163:238-45.
94. Oliveira EVL, Curry-Pontes ERJ, Cunha RV, Bucker-Frôes I, Nascimento D. Hematological abnormalities in patients with dengue. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42:682-5.
95. Biswas HH, Ortega O, Gordon A, et al. Early clinical features of dengue virus infection in Nicaraguan children: a longitudinal analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(3):e1562.
96. Huang YH, Chang BI, Lei HY, et al. Antibodies against dengue virus E protein peptide bind to human plasminogen and inhibit plasmin activity. *Clin Exp Immunol*. 1997;110:35-40.
97. Chuang YC, Lei HY, Lin YS, Liu HS, Wu HL, Yeh TM. Dengue virus-induced autoantibodies bind to plasminogen and enhance its activation. *J Immunol*. 2011;187:6483-90.
98. Lin CF, Lei HY, Shiau AL, et al. Antibodies from dengue patient sera cross-react with endothelial cells and induce damage. *J Med Virol*. 2003;69:82-90.
99. Guzmán MG, Kourí G, Valdés L, Bravo J, Vázquez S, Halstead SB. Enhanced severity of secondary dengue-2 infections: death rates in 1981 and 1997 Cuban outbreaks. *Rev Panam Salud Publica*. 2002;11:223-7.
100. Fried JR, Gibbons RV, Kalayanarooj S, et al. Serotype-specific differences in the risk of dengue hemorrhagic fever: an analysis of data collected in Bangkok, Thailand from 1994 to 2006. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e617.

# Características clínicas e inmunológicas en pacientes pediátricos con coccidioidomicosis del noreste de México

Daniela María Cid Chávez<sup>1</sup>, María Dolores Ruiz Pedraza<sup>2</sup>, Luz María Sánchez Sánchez<sup>1</sup>, Aidé Tamara Staines Boone<sup>1\*</sup>, Jocelyn Castro Pineda<sup>1</sup> y Gerardo del Carmen Palacios Saucedo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) n.º 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Monterrey, N.L.;

<sup>2</sup>Servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE, Hospital de Cardiología n.º 34, Monterrey, N.L.

## Resumen

**Antecedentes:** La coccidioidomicosis es una micosis sistémica producida por *Coccidioides* spp. La susceptibilidad a la infección incrementa por defectos inmunológicos de tipo celular, humoral o fagocítico. En México existe un subregistro de esta enfermedad y no hay estudios actuales que describan el estado inmunológico de estos pacientes en un área endémica. **Objetivo:** Describir las características clínicas e inmunológicas de una muestra de pacientes pediátricos con coccidioidomicosis. **Material y métodos:** Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de coccidioidomicosis de dos hospitales de tercer nivel de atención del noreste de México, en el periodo de 2008 a 2012. Se evaluó el estado inmunológico con historia clínica, niveles de inmunoglobulinas, niveles de linfocitos T, B y natural killer (NK), y prueba de nitroazul de tetrazolio (NBT). **Resultados:** Se incluyeron 30 pacientes, 18 del sexo masculino (60%). La edad al diagnóstico fue de cinco años (mediana; límites: 0.25-13); 12 procedían de Coahuila (40%). La coccidioidomicosis pulmonar residual fue el tipo de presentación clínica encontrada en 16 pacientes (53%). Se demostró inmunodeficiencia primaria humoral en 3 (10%) e inmunodeficiencia secundaria en 3 (10%). La letalidad fue del 16%. **Conclusiones:** La enfermedad predominó en pacientes del sexo masculino. En el 33% se observó elevación de inmunoglobulina G (IgG), probablemente secundaria a estimulación humoral por la infección micótica crónica. En 20% de los pacientes se documentó inmunodeficiencia. La letalidad fue elevada.

**PALABRAS CLAVE:** *Coccidioides immitis*. Coccidioidomicosis. Inmunodeficiencia.

## Abstract

**Background:** Coccidioidomycosis is a systemic fungal disease caused by *Coccidioides* spp. Patients with phagocytic, cellular, or humoral immunodeficiencies exhibit immunodeficiencies that confer increased susceptibility to fungal infections. In Mexico there is an underreporting of this disease and no studies currently describe the immune status of these patients in an endemic area. **Objective:** To describe the clinical and immunological characteristics of pediatric patients with coccidioidomycosis. **Materials and methods:** Pediatric patients with diagnosis of coccidioidomycosis from two tertiary level hospitals of northeastern Mexico were included, from the period 2008-2012; immune status was assessed by clinical history, immunoglobulins levels, levels of lymphocytes T, B, and NK (natural killer), and the nitroblue tetrazolium test. **Results:** Thirty patients were included, 18 male (60%). The age at diagnosis was five years (median, range 0.25-13). Twelve were from Coahuila (40%). Residual pulmonary coccidioidomycosis was the clinical type presentation found in 16 patients (53%). A primary humoral immunodeficiency was found in three patients (10%) and a secondary immunodeficiency in another three (10%). Case fatality rate was 16%. **Conclusions:** The disease predominated in male patients. In 33% of patients, levels of IgG were elevated, probably due to stimulation by chronic fungal infection. In 20% of patients, immunodeficiency was documented. There was a high mortality rate. (Gac Med Mex. 2013;149:541-7)

**Corresponding autor:** Aidé Tamara Staines Boone, tamarastaines@gmail.com

**KEY WORDS:** *Coccidioides immitis*. Coccidioidomycosis. Immunodeficiency.

### Correspondencia:

\*Aidé Tamara Staines Boone  
Av. Lincoln y Gonzalitos, s/n  
Col. Morelos, C.P. 64180, Monterrey, N.L.  
E-mail: tamarastaines@gmail.com

Fecha de recepción: 19-10-2012  
Fecha de aceptación: 07-09-2013

## Introducción

La coccidioidomicosis es una enfermedad fúngica endémica causada por hongos dimórficos pertenecientes al género *Coccidioides*, con dos especies: *C. immitis* y *C. posadasii*<sup>1,2</sup>. La región de endemidad está restringida al hemisferio occidental; en Norteamérica, esta región incluye el suroeste de EE.UU., el norte de México y partes de América Central. La infección primaria es adquirida vía la inhalación de arthroconidios que transporta el aire cuando el suelo es removido, y después de la inhalación la arthroconidia sufre una conversión morfogénica a esférulas endosporuladas<sup>3</sup>. Entre los pacientes inmunocomprometidos con riesgo de infecciones fúngicas invasivas, los afectados por inmunodeficiencias congénitas constituyen un grupo distinto que ha atraído el interés de científicos en las últimas décadas, en vista de los importantes avances en inmunología y micología<sup>4</sup>. El estudio de la inmunidad hacia coccidioidomicosis se ha centrado principalmente en los linfocitos T como elemento crítico de la respuesta inmune efectiva<sup>5</sup>. Recientemente se han establecido la interleucina 12 (IL-12) y el interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) como mediadores de la inmunidad celular hacia especies de hongos dimórficos como *Coccidioides*, y que mutaciones en el eje IL-12/interleucina 23 (IL-23)/IFN- $\gamma$  confieren susceptibilidad hacia coccidioidomicosis diseminada<sup>6</sup>. El primer caso de inmunodeficiencia primaria asociada a coccidioidomicosis fue descrito por Vinh, et al. en Tucson (Arizona) en el año 2009, que reportaron el caso de un paciente con coccidioidomicosis refractaria que inició los síntomas a los 11 meses de edad, y en quien identificaron una deficiencia autosómica dominante del receptor 1 del IFN- $\gamma$ , debido a una mutación heterocigota, concluyendo que alteraciones en la vía IL-12/IFN- $\gamma$  provocan susceptibilidad a infección por *Coccidioides* spp.<sup>5</sup>. En base a estas investigaciones, los autores sugieren que los pacientes con enfermedad diseminada o refractaria deben ser evaluados en busca de defectos funcionales en las vías de señalización antes descritas<sup>6</sup>. El 60% de las infecciones primarias por *Coccidioides* spp. son asintomáticos. Del restante 40% de los casos, la mayoría de los pacientes solo presentan síntomas de rinofarinitis leves<sup>7</sup>. Menos del 1% de los individuos con coccidioidomicosis desarrollarán enfermedad extrapulmonar, la cual generalmente involucra a la piel, el sistema nervioso central (SNC), los huesos o las articulaciones<sup>8</sup>. La coccidioidomicosis es una infección micótica subestimada en nuestro país. Algunos estudios refieren

que la susceptibilidad a la infección se incrementa por defectos inmunológicos de tipo celular, humoral o fagocítico. El propósito de este estudio es describir las características clínicas e inmunológicas de la población infantil con diagnóstico de coccidioidomicosis del noreste de México, ya que hasta el momento no existe antecedente de publicaciones nacionales sobre este aspecto.

## Material y métodos

Mediante un diseño de serie de casos, se colectaron de forma transversal (de enero de 2008 a julio de 2012) los datos de 30 pacientes que llevaban control en el Servicio de Pediatría de la UMAE n.º 25, del Centro Médico Nacional del Noreste, y del Servicio de Neumología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, del Hospital de Cardiología n.º 34, de Monterrey (Nuevo León). Se incluyeron pacientes pediátricos (menores de 15 años) con diagnóstico de coccidioidomicosis que contaban con historia clínica y resultados de niveles de inmunoglobulinas, niveles de linfocitos T, B y NK por citometría de flujo y la prueba de NBT consignados en el expediente. Se excluyeron los pacientes con expediente extraviado o con historia clínica incompleta. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó estadística descriptiva, con frecuencias, medianas, desviaciones estándar y porcentajes, utilizando el paquete estadístico SPSS 15.0.

## Resultados

Se incluyeron 30 pacientes, de los cuales 18 fueron del sexo masculino (60%) y 12 del femenino (40%). El inicio del cuadro clínico de coccidioidomicosis fue, en 10 pacientes, en la etapa de lactante menor (33%), en cinco en la de lactante mayor (16%), en cuatro en la de preescolar (14%), en nueve en la escolar (30%) y en dos en la adolescencia (6%), con una mediana de edad de 2.4 años (rango: 0.04-13). El tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro clínico hasta el momento del diagnóstico fue de 3.6 meses (0-72). La edad en el momento del diagnóstico fue de cinco años (0.25-13). En una paciente se encontró consanguinidad en segundo grado y antecedente familiar de coccidioidomicosis. Una paciente tenía el antecedente de una hermana con inmunodeficiencia común variable. El estado de procedencia de 12 pacientes fue Coahuila (40%), nueve eran de Nuevo León (30%), cuatro de Durango (13%), dos de Tamaulipas (6%) y uno de Chihuahua, Zacatecas y San Luis Potosí, respectivamente (5%) (Tabla 1).

**Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de 30 pacientes pediátricos con coccidioidomicosis de dos hospitales de tercer nivel de atención del noreste de México**

Paciente n.º	Sexo	Edad al inicio del cuadro clínico	Edad al diagnóstico	Edad actual (años)	Comorbilidad	Estado de procedencia
1	M	3 meses	1 año	7	–	Tamaulipas
2	M	2 años	2 años	13	–	Nuevo León
3	F	4 años	8 años	13	–	Nuevo León
4	F	13 años	13 años	†	Trasplante renal	Coahuila
5	M	45 días	3 meses	†	Colecistolitiasis + nefrolitiasis	Coahuila
6	M	12 años	12 años	17	Agenesia renal izquierda	Nuevo León
7	M	9 años	11 años	18	Riñón hipoplásico	Coahuila
8	M	8 años	8 años	14	Obesidad exógena	Coahuila
9	F	2 años	7 años	12	–	Coahuila
10	F	1 año	6 años	†	–	Nuevo León
11	M	6 años	6 años	14	Aneurismas aórticos	Durango
12	M	2 años	8 años	12	–	Coahuila
13	M	2 años	5 años	9	Tuberculosis pulmonar	Durango
14	M	3 años	3 años	8	–	Coahuila
15	F	3 años	4 años	9	–	Chihuahua
16	M	8 años	9 años	12	Anemia aplásica	Tamaulipas
17	M	1 año	1 año	14	–	Nuevo León
18	F	7 años	8 años	12	–	Nuevo León
19	M	2 años	3 años	†	LLA	Nuevo León
20	F	7 años	7 años	8	–	San Luis Potosí
21	F	15 días	3 meses	†	–	Durango
22	F	2 meses	1 año	11	–	Coahuila
23	M	3 meses	3 meses	6	–	Coahuila
24	M	12 años	12 años	17	–	Coahuila
25	M	6 años	11 años	13	–	Nuevo León
26	M	1 año	2 años	5	–	Nuevo León
27	M	6 meses	1 año	12	–	Coahuila
28	F	3 meses	1 año	5	–	Zacatecas
29	F	3 meses	5 años	9	Síndrome de Klippel Feil	Coahuila
30	F	8 años	8 años	13	Tumor de Wilms izquierdo	Durango

†: Pacientes que fallecieron al momento en que se terminó el estudio.

El tipo de coccidioidomicosis más frecuente, según la clasificación de Smith CE y Fiese MJ, fue la pulmonar secundaria o residual, con 16 pacientes (53%). La forma diseminada se encontró en ocho pacientes (26%). En cuanto a la presencia de comorbilidades, se observó un paciente con cada una de las siguientes enfermedades:

síndrome de Klippel Feil, tumor de Wilms izquierdo, agenesia renal izquierda, riñón hipoplásico, leucemia linfoblástica aguda (LLA), colecistolitiasis más nefrolitiasis, obesidad exógena, anemia aplásica, tuberculosis pulmonar, aneurismas aórticos y trasplante renal (Tabla 1). La manifestación clínica inicial más frecuente fue la tos



**Tabla 2. Manifestación clínica inicial en 30 pacientes pediátricos con coccidiomicosis**

Manifestación	Número de pacientes
Tos productiva	13 (43%)
Fiebre	5 (16%)
Nódulo cutáneo	5 (16%)
Meningitis	2 (6%)
Disnea	1 (3%)
Otros	4 (13%)

productiva en 13 pacientes (43%), seguida de fiebre y nódulos cutáneos en cinco pacientes (16%) (Tabla 2).

Se determinaron los niveles séricos de inmunoglobulinas en 25 pacientes, encontrando inmunodeficiencia primaria humoral en tres (10%), uno con deficiencia selectiva subclases inmunoglobulina G2 (IgG2), otro con inmunodeficiencia común variable y otro con deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA). Tres pacientes tuvieron inmunodeficiencia secundaria (10%), uno posterior al tratamiento inmunosupresor por trasplante renal, otro posterior al tratamiento de quimioterapia por tumor de Wilms y otro por actividad de LLA. En 10 pacientes (33%) se observó elevación de IgG. En cinco pacientes se encontró elevación de IgA (16%). Se realizaron citometrías de flujo en 20 pacientes, observando disminución en número y porcentaje de linfocitos T en seis (20%), déficit en número y porcentaje de linfocitos B en uno (3.3%) y un paciente con déficit en porcentaje de linfocitos NK (3.3%). Se realizó intradermorreacción a coccidioidina (IDR) en 21 pacientes, en 8 de los cuales fue reactiva (26.6%) y negativa en los 13 restantes (43.3%). A 12 pacientes (40%) se les realizó la prueba de NBT; en todos ellos la prueba fue normal. En cinco pacientes se determinaron anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) contra *Coccidioides* sp., siendo positivos en cuatro pacientes (13%) y negativos en uno (3.3%) (Tabla 3). Cinco pacientes de esta serie de casos fallecieron (16%); en cuatro la causa estuvo directamente relacionada con la actividad de la enfermedad, y un paciente falleció por mielosupresión posterior a quimioterapia en fase de inducción a la remisión de la LLA.

## Discusión

La coccidiomicosis es una enfermedad fúngica endémica causada por hongos dimórficos pertenecientes

al género *Coccidioides*, con dos especies: *C. immitis* y *C. posadasii*<sup>1,2</sup>. El hongo tiene como hábitat los suelos de zonas semidesérticas con baja precipitación pluvial, en condiciones de sequía, calurosas con altas temperaturas en verano y baja altitud, como el Valle de San Joaquín en EE.UU. y en México en la franja fronteriza del norte del país. En esta serie de casos se observó que la mayoría de los pacientes procedían de Coahuila y Nuevo León, estados donde se cumplen dichas condiciones climáticas y que son considerados zonas endémicas de la enfermedad<sup>9</sup>. La coccidiomicosis puede afectar desde la etapa neonatal hasta la adolescencia. Sievers ML, et al., en su estudio sobre coccidiomicosis diseminada realizado en una población de indios americanos, encontraron que niños menores de cinco años eran susceptibles de adquirir esta enfermedad<sup>7</sup>. La mediana de edad en el momento del diagnóstico en la presente serie fue de cinco años, lo cual concuerda con lo reportado por Cano, et al., en el año 2008, en una serie de casos de población infantil del estado de Sonora<sup>10</sup>. Se observó predominio en el sexo masculino, lo cual concuerda con lo reportado por Moroyoqui, et al., quienes reportaron que los varones son más susceptibles a la adquisición de esta micosis y tienen una mayor tendencia a la diseminación, lo que sugiere un componente genético u hormonal<sup>11,12</sup>. El 60% de las infecciones primarias por *Coccidioides* spp. son asintomáticas; el 40% restante se presenta en forma sintomática y frecuentemente como un síndrome pulmonar subagudo de resolución espontánea. Según Smith CE y Fiese MJ, la coccidiomicosis se divide en los siguientes tipos clínicos: pulmonar primaria, extrapulmonar primaria, residual benigna y diseminada<sup>13</sup>. En el presente estudio la variedad más frecuente fue la pulmonar secundaria o residual en el 80% de los pacientes. Esto no concuerda con lo reportado en la literatura internacional, en la cual se reporta con mayor frecuencia el tipo pulmonar primario; sin embargo, cabe mencionar que dichos estudios incluyen pacientes adultos, mientras que este estudio se llevó a cabo solo en pacientes pediátricos en hospitales de tercer nivel de atención, a donde son derivados pacientes con evolución clínica desfavorable o dificultad para el establecimiento de un diagnóstico, lo cual puede repercutir en el incremento de variedades menos comunes y más grave. En esta serie de casos la sintomatología que predominó fue la tos productiva (43%) y la fiebre (16%), situación que coincide con la serie de 64 casos publicada por Cano, et al., donde se incluyeron pacientes de 2-18 años del estado de Sonora y se observó que las manifestaciones de

**Tabla 3. Características inmunológicas de 30 pacientes pediátricos con coccidioidomicosis de hospitales de tercer nivel de atención del noreste de México**

Paciente n.º	IDR	NBT (%)	IgM vs <i>C. immitis</i>	Citometría de flujo	Inmunoglobulinas	Inmunodeficiencia
1	Negativa	64	NR	Normal	Normales	No
2	Negativa	NR	NR	Normal	Normales	No
3	Positiva	78	NR	Déficit en número y porcentaje de linfocitos B	IgA, IgG e IgM disminuidas	Inmunodeficiencia común variable
4	NR	NR	NR	NR	NR	Secundaria a inmunosupresores
5	Negativa	NR	NR	Normal	IgA, IgG e IgM elevadas	No
6	Positiva	NR	NR	NR	Normales	No
7	Positiva	NR	NR	Déficit en número y porcentaje de linfocitos NK	Normales	No
8	Negativa	69	NR	Déficit en número y porcentaje de linfocitos T	IgE elevada	No
9	Negativa	94	NR	Déficit en número y porcentaje de linfocitos T	Normales	No
10	Negativa	80	NR	Normal	IgG2 disminuida	Inmunodeficiencia selectiva de IgG2
11	NR	73	NR	Déficit en número y porcentaje de linfocitos T	IgG e IgE elevadas	No
12	NR	NR	NR	NR	NR	No
13	Negativa	60	NR	Normal	IgG e IgA elevadas	No
14	Negativa	90	NR	Normal	IgG e IgA elevadas	No
15	NR	NR	Negativo	Déficit en número y porcentaje de linfocitos T	IgG e IgE elevadas	No
16	Negativa	NR	Positivo	NR	NR	No
17	Negativa	NR	NR	Normal	Normales	No
18	Negativa	NR	Positivo	Normal	IgG e IgA elevadas	No
19	NR	NR	Positivo	NR	NR	Secundaria a LLA
20	NR	NR	Positivo	Normal	Normales	No
21	NR	NR	NR	Normal	IgG elevada	No
22	Positiva	NR	NR	NR	IgG elevada	No

(continúa)

**Tabla 3. Características inmunológicas de 30 pacientes pediátricos con coccidioidomicosis de hospitales de tercer nivel de atención del noreste de México (continuación)**

Paciente n.º	IDR	NBT (%)	IgM vs <i>C. immitis</i>	Citometría de flujo	Inmunoglobulinas	Inmunodeficiencia
23	Positiva	NR	NR	Normal	Normales	No
24	Negativa	NR	NR	Déficit en número y porcentaje de linfocitos T	IgA disminuida	Deficiencia selectiva de IgA
25	NR	NR	NR	NR	NR	No
26	Positiva	84	NR	Déficit en número y porcentaje de linfocitos T	Normales	No
27	Positiva	NR	NR	Normal	Normales	No
28	Positiva	90	NR	Normal	IgG elevada	No
29	Negativa	67	NR	Normal	IgG e IgA elevadas	No
30	NR	66	NR	NR	Normales	Secundaria a quimioterapia

NR: No realizado.

tos, fiebre y adenomegalias se presentaron en el 82, 76 y 31%, respectivamente<sup>10</sup>.

El desarrollo de una respuesta inmune específica a las células coccidioidales se mide por el desarrollo de una respuesta cutánea de hipersensibilidad de tipo tardío, con un antígeno como la coccidioidina. En el presente estudio, la prueba fue reactiva en el 26.6% de los pacientes, situación que coincide con lo publicado anteriormente, ya que se describe que en individuos con enfermedad progresiva o crónica pulmonar solo un tercio manifiesta reactividad a la prueba. El 43.3% de los pacientes tuvieron IDR negativa, lo que denota un pronóstico pobre hacia la recuperación, ya que se considera que cuanto mayor extensión extrapulmonar haya, más disminuye la reactividad hacia la prueba<sup>7,14</sup>.

En la serie de casos presentada en el 40% de los pacientes se determinó la prueba de NBT, método diagnóstico para la enfermedad granulomatosa crónica (EGC), la cual permite la medición cualitativa del estallido respiratorio y además valora la función fagocítica del sistema inmune. Todos los pacientes tuvieron la prueba normal, con cifras por encima del 40%, con lo cual se descartó esta inmunodeficiencia<sup>15</sup>. La enfermedad crónica y progresiva se asocia a la activación policlonal de linfocitos B, lo cual se traduce en niveles séricos elevados de IgG, IgA e inmunoglobulina E (IgE).

En esta serie de casos en el 33% de los pacientes se observó elevación de IgG, situación descrita en la literatura; niveles elevados de esta inmunoglobulina se correlacionan directamente con la gravedad de la enfermedad, sobre todo en pacientes con afección multiorgánica. En el 16% de los pacientes del presente estudio la IgA estaba elevada, lo cual coincide con lo reportado por publicaciones anteriores, donde se reporta elevación en aproximadamente el 20% de los pacientes, principalmente en aquellos con enfermedad pulmonar crónica por daño a la mucosa de las vías respiratorias. En este estudio se observó que tres pacientes (10%) tenían elevación de IgE. La hiperproducción de esta inmunoglobulina es en respuesta al estímulo de células Th2 y se ha demostrado en aproximadamente el 23% de los pacientes con enfermedad activa, con alta incidencia en pacientes con micosis diseminada<sup>7</sup>.

Las células NK son el mayor componente de la inmunidad innata. En esta serie de casos un paciente presentó déficit en estas células. Petkus AF y Baum LL reportan en estudios *in vitro* el daño citotóxico directo de las células NK contra *Coccidioides*, al observar inhibición en las unidades formadoras de colonias de hongos en cultivos de sangre periférica con células micóticas. Esta situación explica que no es posible contener la infección al ser la primera línea de defensa.

En el presente estudio, se observó déficit en el número y porcentaje de linfocitos T en seis pacientes. El papel de estos linfocitos en la inmunidad adaptativa se ha establecido como parte crucial en la defensa del huésped contra *Coccidioides*. Estudios en modelos murinos establecieron que ratones neonatales o adultos timentomizados o con agenesia de timo son susceptibles para adquirir la infección con *Coccidioides*. Uno de los mecanismos por el cual las células T funcionan como efectoras de la inmunidad protectora es activando los macrófagos para inhibir el crecimiento de artroconidios y endosporas. Por lo tanto, esta situación confiere susceptibilidad de adquirir esta micosis sistémica<sup>7</sup>.

Las inmunodeficiencias primarias son desórdenes hereditarios que involucran a uno o múltiples componentes del sistema inmune, lo cual se traduce en el incremento de susceptibilidad a infecciones. La coordinada acción de la inmunidad innata y adaptativa es necesaria para ejercer una respuesta efectiva contra los hongos. Las inmunodeficiencias humorales generalmente se asocian con infecciones bacterianas, o por enterovirus, pero no para infecciones micóticas. La inmunodeficiencia común variable se caracteriza por una pobre respuesta de anticuerpos, con niveles disminuidos de IgG, IgA y en ocasiones de IgM. Sin embargo, hay una porción de pacientes que presentan anomalías en el fenotipo y la función de los linfocitos T, lo cual confiere susceptibilidad a la infección y se correlaciona con lo observado en un paciente en nuestro estudio<sup>16</sup>. Personas con padecimientos como enfermedades de la colágena o neoplasias malignas, pacientes bajo tratamiento inmunosupresor y pacientes con trasplante de órganos sólidos tienen un alto riesgo de diseminación de la enfermedad, incluso de muerte; en el presente estudio se determinó como inmunodeficiencia secundaria el caso de tres pacientes, uno posterior al tratamiento inmunosupresor por trasplante renal, otro posterior al tratamiento de quimioterapia por tumor de Wilms y otro por actividad de LLA, lo cual concuerda con lo publicado por Blair, et al., quienes informaron de 55 pacientes con neoplasias hematológicas y coccidioidomicosis, siendo el linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica las entidades más frecuentes. Las bases inmunológicas son poco claras; sin embargo, la alteración de la función de los linfocitos T juega un papel importante. Se ha demostrado que los neutrófilos tienen dificultad para degradar la superficie antifagocítica de las esférulas<sup>17</sup>. Se ha reportado que el riesgo de desarrollar coccidioidomicosis en pacientes trasplantados en áreas endémicas es del 4-9%, con la mayoría de los casos presentándose desde el primer año después del trasplante. En esta serie de casos se presentó la infección micótica en una paciente cuatro años después del trasplante, con una incidencia similar a la observada en estudios previos<sup>18</sup>.

La mortalidad en este estudio fue del 16%, situación que difiere de lo reportado por Calderón, et al. en el año 2004, quienes describen una mortalidad del 0.67% en población del estado de Nuevo León<sup>19</sup>. Es llamativa la elevada letalidad en esta serie de casos; los estudios previos no incluyeron pacientes pediátrico, y el presente estudio se realizó en dos hospitales de concentración de tercer nivel de atención donde se atiende a población infantil del noreste de la república mexicana, zona considerada endémica de la coccidioidomicosis.

## Bibliografía

- Blair JE, Logan JL. Coccidioidomycosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 2001;33(9):1536-44.
- Kellner EM, Orsborn KI, Siegel EM, Mandel MA, Orbach MJ, Galgiani JN. *Coccidioides posadasii* contains a single 1,3-beta-glucan synthase gene that appears to be essential for growth. *Eukaryot Cell*. 2005;4(1):111-20.
- Ivey FD, Magee DM, Woitaske MD, Johnston SA, Cox RA. Identification of a protective antigen of *Coccidioides immitis* by expression library immunization. *Vaccine*. 2003;21(27-30):4359-67.
- Antachopoulos C. Invasive fungal infections in congenital immunodeficiencies. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1335-42.
- Vinh DC, Masannat F, Dzioba RB, Galgiani JN, Holland SM. Refractory disseminated coccidioidomycosis and mycobacteriosis in interferon-gamma receptor 1 deficiency. *Clin Infect Dis*. 2009;49(6):62-5.
- Vinh DC, Schwartz B, Hsu AP, et al. Interleukin-12 receptor beta1 deficiency predisposing to disseminated Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):99-102.
- Cox RA, Magee DM. Coccidioidomycosis: host response and vaccine development. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(4):804-39.
- Phillips P, Ford B. Peritoneal coccidioidomycosis: case report and review. *Clin Infect Dis*. 2000;30(6):971-6.
- Bonifaz A. Coccidioidomicosis. *Micología Médica Básica*. 2.a ed. México, D.F.: Editores M; 1996. p. 235-56.
- Cano MA. Coccidioidomicosis pulmonar: 24 años de experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Rev Mex Ped*. 2008;75(4):162-7.
- Rosenstein NE, Emery KW, Werner SB, et al. Risk factors for severe pulmonary and disseminated coccidioidomycosis: Kern County, California, 1995-1996. *Clin Infect Dis*. 2001;32(5):708-15.
- Moroyoqui LA. Coccidioidomicosis. *Med Int Mex*. 2008;24(2):125-41.
- Rodney D, Sean P, Mihra S. The Spectrum and Presentation of Disseminated Coccidioidomycosis. *Am J Med*. 2009;122 (8):770-7.
- Ampel NM, Hector RF, Lindan CP, Rutherford GW. An archived lot of coccidioidin induces specific coccidioidal delayed-type hypersensitivity and correlates with in vitro assays of coccidioidal cellular immune response. *Mycopathologia*. 2006;161(2):67-72.
- Holland S. Chronic Granulomatous Disease. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2010;38:3-10.
- Antachopoulos C. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr*. 2007;166:1099-117.
- Blair JE. Coccidioidomycosis in Patients With Hematologic Malignancies. *Arch Intern Med*. 2005;165:113-7.
- Laniado R. Coccidioidomicosis. Más que una enfermedad regional. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2006;19(4):301-8.
- Calderón AL. Características clinicopatológicas y distribución del número de autopsias de pacientes fallecidos por coccidioidomicosis en un hospital de referencia del noreste de México. *Gac Med Mex*. 2004;140(4):399-404.

# Fístula trigeminocavernosa. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Jorge Santos Franco\*, Carlos Sánchez Olivera, Rafael Saavedra Andrade y Miguel Antonio Sandoval Balanzario

Servicio de Neurocirugía, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional «La Raza»

## Resumen

La arteria trigeminal primitiva persistente (ATPP) es una variante anatómica rara resultante de la falta de obliteración de la AT embrionaria. La comunicación patológica entre la ATPP y el seno cavernoso (SC) se denomina fístula trigeminocavernosa. Presentamos el caso de una paciente con una fístula trigeminocavernosa secundaria a traumatismo craneoencefálico que fue tratada mediante embolización con coils.

**PALABRAS CLAVE:** ATPP. Fístula trigeminocavernosa. Fístula carotidocavernosa. Embolización. Terapia endovascular.

## Abstract

Persistent primitive trigeminal artery is a rare anatomical variant resulting from the absence of obliteration of the embryonic trigeminal artery. The shunt between the persistent primitive trigeminal artery and the cavernous sinus is called trigeminal-cavernous fistula. We report the case of a woman with a trigeminal-cavernous fistula secondary to head trauma who was treated by transarterial embolization. (Gac Med Mex. 2013;149:548-51)

**Corresponding autor:** Jorge Santos Franco, jorge\_santos@unam.mx

**KEY WORDS:** Persistent trigeminal artery. Trigeminal-cavernous fistula. Carotid-cavernous fistula. Embolization. Endovascular therapy.

## Introducción

La AT es una comunicación fetal directa entre la arteria carótida interna (ACI) y los precursores de la arteria basilar que se oblitera cuando el feto alcanza 14 mm de tamaño<sup>1</sup>; sin embargo, en muy pocos casos puede persistir hasta la edad adulta, cuando suele ser descubierta de manera incidental mediante angiografía cerebral por sustracción digital (ASD) o en autopsias<sup>2-4</sup>, denominándose ATPP. El cortocircuito entre la ATPP y el SC, denominado fístula trigeminocavernosa (FTC)<sup>5</sup>, puede desarrollarse de forma espontánea o secundaria a un evento traumático. El cuadro clínico es similar a los de la fístula carotidocavernosa (FCC) directa<sup>6,7</sup>. Reportamos el caso de una paciente con FTC de origen

traumático tratada exitosamente por medio de terapia endovascular neurológica.

## Reporte de caso

Femenino de 32 años con el antecedente de traumatismo craneoencefálico leve luego de sufrir accidente automovilístico. Tres meses después desarrolló sensación de cuerpo extraño, epifora, diplopía y disminución de la agudeza visual del ojo derecho. A la exploración física se encontró proptosis y congestión episcleral, además de un soplo en la región orbitaria y la temporal derechas. Además se observó paresia del sexto nervio craneal derecho y la presión intraocular (PIO) fue de 20 mmHg. Por el cuadro clínico se sospechó de una FCC postraumática. La ASD mostró un cortocircuito arteriovenoso hacia el SC; sin embargo, su aporte arterial lo daba una ATPP (Fig. 1). Bajo anestesia general y mediante vía arterial, se cateterizó

### Correspondencia:

\*Jorge Santos Franco

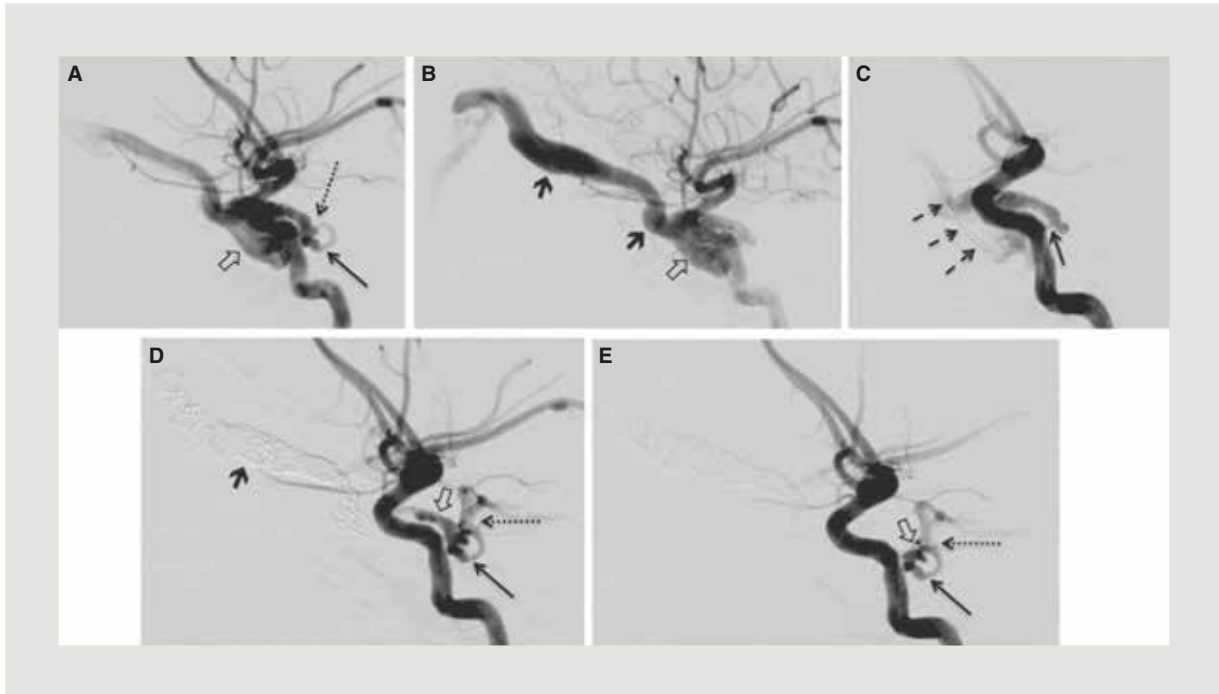
Seris s/n y Zaachila

Col. La Raza, Del. Azcapotzalco, C.P. 2990, México, D.F.

E-mail: jorge\_santos@unam.mx

Fecha de recepción: 23-07-2013

Fecha de aceptación: 07-09-2013



**Figura 1. A y B:** cateterización selectiva de ACI donde se aprecia paso al SC (flechas huecas) y a la vena oftálmica superior (flechas gruesas) del material de contraste. La flecha delgada muestra la ATPP y la punteada, el sitio preciso del cortocircuito arteriovenoso. **C y D:** manejo endovascular. La flecha delgada en C muestra la ATPP justo antes del cortocircuito arteriovenoso, que se cateterizó mediante el uso de microcatéter y microguía que se fijaron a nivel de la vena oftálmica superior (flechas entrecortadas). Se completó la embolización con coils desprendibles desde la vena oftálmica (flecha gruesa) hasta el SC, del que quedó un pequeño residual (flecha hueca). Persistió permeable la ATPP (flecha), y la mejoría del flujo evidenció la anastomosis con la arteria basilar (flecha punteada). **E:** el control angiográfico a los seis meses de tratamiento demostró disminución del residual (flecha hueca). Se observan de manera adecuada la ATPP (flecha) y su anastomosis con la arteria basilar (flecha punteada).

el SC a través de la ATPP con un microcatéter Headway 17 (Microvention, Tustin, CA) montado sobre una microguía Traxcess 0.14" (Microvention, Tustin, CA). Desde el SC se avanzó hacia la vena oftálmica superior, donde se fijó el extremo distal del microcatéter. A través del microcatéter se realizó la embolización exitosa con *coils* desprendibles de platino en sentido distal a proximal en relación con el SC. Quedó un residual proximal pequeño muy cercano al sitio del cortocircuito. En la figura 1 se exponen datos específicos de la embolización. El soplo desapareció inmediatamente y la proptosis y la paresia del sexto nervio mejoraron en 24 h. Fue dada de alta a las 48 h del procedimiento. A los seis meses de manejo endovascular la paciente se encuentra asintomática y la PIO es de 15 mmHg. La ASD de control muestra ausencia de la fístula y trombosis del segmento proximal del residual.

## Discusión

Durante la etapa fetal se encuentran varios circuitos embrionarios entre la ACI y lo que posteriormente será

el sistema vertebrobasilar<sup>1,8-11</sup>; se trata de la AT que se origina del segmento cavernoso, la arteria ótica que conecta la porción petrosa con las arterias longitudinales dorsales, la arteria hipoglosa persistente que une la porción cervical con las arterias precursoras del sistema posterior y la arteria intersegmentaria proatlantal que une la porción cervical a las arterias embrionarias dorsales.

Durante el desarrollo del encéfalo el origen de los canales anastomóticos primitivos presentan cambios que propician su obliteración: aumento gradual en el ángulo de salida, desarrollo de las arterias comunicantes posteriores y de las arterias vertebrales para suplir a la arteria basilar, y eventualmente se interpone el cartílago esfenoidal basal<sup>12</sup>. Por tanto, su persistencia en la adultez es rara<sup>1</sup>. La ATPP es la anastomosis carotidobasilar embrionaria que más persiste después del nacimiento<sup>2,9</sup>.

Fue descrita por primera vez en 1844 en un caso de autopsia de Quain, y Sutton fue el primero en describirla mediante angiografía cerebral<sup>13,14</sup>. Se ve en el 0.1-0.6% de todas las ASD de adultos<sup>9,11</sup>.

Luego de su origen en el segmento cavernoso de la ACI, la ATPP puede llevar dos cursos antes de anastomosarse con la arteria basilar: lateral al dorso selar, perforando la duramadre lateral al *cavum* de Meckel, o medial por encima o a través del dorso selar.

Desde un punto de vista angiográfico y dependiendo del aporte sanguíneo a la arteria basilar, Saltzman reportó dos tipos de ATPP: tipo 1, cuando se asocia a la hipoplasia proximal de la arteria basilar, siendo la ATPP la principal aferencia de la arteria basilar, y tipo 2, cuando las arterias vertebrales son el principal aporte de la arteria basilar<sup>15,16</sup>. La incidencia relativa de las dos variantes es la misma<sup>16</sup>. Existen variantes de ambos tipos; algunos autores denominan como tipo 3 la presencia de una arteria cerebelosa originada directamente de la ACI sin ninguna conexión con la arteria basilar<sup>8,10,11,16</sup>.

A pesar de ser inconstante, se han logrado describir ramas de la ATPP a partir de especímenes anatómicos embrionarios y adultos. Se pueden clasificar en tres grupos: ramas pontinas y para el nervio trigémino, tronco meningohipofisiario y/o sus ramas, y arterias cerebelosas<sup>2,17-20</sup>.

La ATPP puede presentar defectos estructurales que predisponen a la formación de aneurismas y/o ruptura. Si el área débil se rompe cerca de su origen en la ACI, puede resultar en FTC, pero si la ruptura se produce en el segmento extracavernoso, puede resultar en hemorragia subaracnoidea<sup>12,21,22</sup>. Es un sitio de origen muy raro de aneurismas<sup>20,23-26</sup>. Enomoto, et al. reportaron el primer caso de una ATPP asociada a FTC debido a la ruptura de un aneurisma localizado en la unión de la ACI y de una ATPP<sup>23</sup>. Morrison, et al. realizaron el primer caso de tratamiento quirúrgico directo de un aneurisma de la ATPP<sup>27</sup>. Las FTC también pueden ser secundarias a un evento traumático. En la actualidad se consideran las técnicas endovasculares como la mejor opción terapéutica<sup>5</sup>. Guglielmi, et al. sugieren que las FTC no tienen una relación definitiva con el trauma y que pueden ser el resultado de la ruptura de un aneurisma<sup>28</sup>. Sin embargo, es difícil discriminar angiográficamente un aneurisma preexistente en el SC dilatado después del desarrollo de una FTC<sup>6</sup>.

Hasta el momento se han reportado 29 casos de FTC<sup>5-7,9,16,23,28-41</sup>, algunos de origen traumático; en otros se sospechó causa aneurismática. El cuadro clínico no suele diferir del causado por una FCC<sup>6</sup>. Para su diagnóstico definitivo es necesario realizar una ASD de cuatro vasos antes, ya que puede confundirse fácilmente con una FCC y esto puede afectar al éxito de un futuro tratamiento endovascular<sup>7,30</sup>. Al igual que en

una FCC, se debe tener como premisa fundamental el ocluir el cortocircuito conservando las estructuras arteriales<sup>7</sup>. Se recomienda la preservación de la ATPP por la posibilidad de lesiones isquémicas resultantes de la oclusión de sus ramas pontinas y cerebelosas<sup>18-20</sup>. Se deben considerar las rutas posibles de acceso endovascular: arterial, venoso o combinadas<sup>42,43</sup>. Se deben escoger dependiendo del acceso de los vasos venosos retrógrados, las características del aporte arterial y la disponibilidad de los dispositivos endovasculares. Las vías incluyen: venas oftálmicas, seno petroso superior, circulación carotídea contralateral por canales anastomóticos transcarotídeos, anastomosis carotido-basilar persistente y colateralidad desde la circulación posterior a través del círculo de Willis.

Se han reportado buenos resultados de la terapia endovascular neurológica. Kerber, et al. reportaron el primer caso utilizando un balón por vía transfemoral<sup>32</sup>. Bernstein, et al. reportaron la embolización con *coils* por vía transvenosa y transarterial combinadas<sup>7</sup>. Oka, et al. utilizaron la vía transvenosa, presentando oclusión incompleta, pero con desaparición de la fístula dos semanas después del tratamiento, presumiblemente por efecto de una trombosis progresiva<sup>33</sup>. En nuestro caso observamos un pequeño residual proximal al final del tratamiento; sin embargo, continuó trombosando, dejando una pequeña bolsa intracavernosa, situación bien descrita y que no tiene ninguna implicación clínica<sup>42</sup>. Tokunaga, et al. describieron el primer caso de FTC asociada a hematoma intracranial, tratada exitosamente por embolización transarterial con *coils*<sup>6</sup>. Chan, et al. reportaron el primer caso de obliteración inmediata de una FTC logrado a través de la ruta transvenosa y embolización con *coils*<sup>34</sup>, mientras que Geibprasert, et al. reportaron la combinación exitosa de la vía arterial y venosa<sup>38</sup>.

El caso que nosotros presentamos tiene relevancia por ser una variante anatómica infrecuente que debutó con una FTC y que fue tratado exitosamente mediante un abordaje endovascular, constituyéndose en el primer caso descrito en México.

## Bibliografía

1. Padgett DH. The development of the cranial arteries in the human embryo. *Contr Embryol Carnegie Instn.* 1948;32:205-11.
2. Azab W, Delashaw J, Mohammed M. Persistent Primitive Trigeminal Artery: A Review. *Turkish Neurosurgery.* 2012;22:399-406.
3. Wise BL, Palubinskas AJ. Persistent Trigeminal Artery (Carotid-Basilar Anastomosis). *J Neurosurg.* 1964;21:199-206.
4. Komatsu F, Komatsu M, Di A, Tschabitscher M. Endoscopic Anatomy of Persistent Trigeminal Artery: A Cadaveric Study. *Minim Invas Neurosurg.* 2011;54:223-7.
5. Matosevic B, Kiechl S, Werner P, Hefel C, Willeit J, Chemelli A. A Case of a Traumatic Trigeminal-Cavernous Fistula Occluded by Coil. *J Neuroimaging.* 2011;21:280-2.

6. Tokunaga K, Sugiu K, Kameda M, et al. Persistent primitive trigeminal artery-cavernous sinus fistula with intracerebral hemorrhage: endovascular treatment using detachable coils in a transarterial double-catheter technique. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 2004;101:697-9.
7. Bernstein K, Teitelbaum GP, Herman B, Giannotta SL. Coil embolization of a Trigeminal-Cavernous Fistula. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:1953-4.
8. Uchino A, Sawada A, Takase Y, Kudo S. MR angiography of anomalous branches of the internal carotid artery. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:1409-14.
9. Qian CX, Ares C, Codere F, Tampieri D. Rupture of an Aneurysm of the Persistent Trigeminal Artery Presenting as a Carotid-Cavernous Sinus Fistula. *Orbit.* 2009;28:275-80.
10. Uchino A. Bilateral Persistent Trigeminal Artery Variants Diagnosed by MR Angiography. *Cerebellum.* 2011;10:745-7.
11. O'uchi E, O'uchi T. Persistent primitive trigeminal arteries (PTA) and its variant (PTAV): analysis of 103 cases detected in 16,415 cases of MRA over 3 years. *Neuroradiology.* 2010;52:1111-9.
12. Harrison CR, Luttrell C. Persistent Carotid-Basilar Anastomosis. Three Arteriographically Demonstrated Cases With One Anatomical Specimen. *J Neurosurg.* 1953;10:205-15.
13. Quain R. *Anatomy of the arteries of the human body.* Londres: Taylor and Walton; 1844. p. 507.
14. Sutton D. Anomalous carotid-basilar anastomosis. *Brit F Radiol.* 1950;23:617-9.
15. Saltzman GF. Patent primitive trigeminal arteries studied by cerebral angiography. *Acta Radiol.* 1959;51:329-36.
16. McKenzie JD, Dean BL, Flom RA. Trigeminal-Cavernous Fistula: Saltzman Anatomy Revisited. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17:280-2.
17. Parkinson D, Shields CB. Persistent trigeminal artery: its relationship to the normal branches of the cavernous carotid. *J Neurosurg.* 1974;39:244-8.
18. Ohshiro, Inoue T, Hamada Y, Matsuno H. Branches of the persistent primitive trigeminal artery - An autopsy case. *Neurosurgery.* 1993;32:144-8.
19. Salas E, Ziyal IM, Sekhar LN, Wright DC. Persistent trigeminal artery: an anatomic study. *Neurosurgery.* 1998;43:557-62.
20. Suttner N, Mura J, Tedeschi H, et al. Persistent trigeminal artery: a unique anatomic specimen-analysis and therapeutic implications. *Neurosurgery.* 2000;47:428-33.
21. Bingham WG, Hayes GJ. Persistent Carotid-Basilar Anastomosis. Report of Two Cases. *J Neurosurg.* 1961;18:398-400.
22. Sugar O. *Pathological Anatomy and Angiography of Intracranial Vascular Anomalies.* *J Neurosurg.* 1951;8:3-22.
23. Enomoto T, Sato A, Maki Y. Carotid-cavernous sinus fistula caused by rupture of a primitive trigeminal artery aneurysm. *J Neurosurg.* 1977;46:373-6.
24. Takase T, Tanabe H, Kondo A, Nonoguchi N, Tane K. Surgically Treated Aneurysm of the Trunk of the Persistent Primitive Trigeminal Artery. *Neurol Med Chir.* 2004;44:420-3.
25. Garza-Mercado R, Cavazos E. Persistent trigeminal artery associated with intracranial arterial aneurysm. *Neurosurgery.* 1984;14:604-7.
26. George AE, Lin JP, Morantz RA. Intracranial aneurysm on a persistent primitive trigeminal artery. *J Neurosurg.* 1971;35:601-4.
27. Morrison G, Hegarty WM, Brausch CC, Castele TJ, White RJ. Direct surgical obliteration of a persistent trigeminal artery aneurysm. *J Neurosurg.* 1974;39:249-51.
28. Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G, Cantore G, Delfini R. Persistent Primitive Trigeminal Artery-Cavernous Sinus Fistulas: Report of Two Cases. *Neurosurgery.* 1990;27:805-9.
29. Yang X, Mu S, Srivastava T, Wu Z. Treatment of traumatic trigeminal-cavernous fistula by coil embolization and compression of carotid artery. *Neurology India.* 2007;55:396-8.
30. Berger MS, Hosobuchi Y. Cavernous sinus fistula caused by intracavernous rupture of a persistent primitive trigeminal artery. *J Neurosurg.* 1984;61:391-5.
31. Cook BE, Leavitt JA, Dolan JW, Nichols DA. Carotid Cavernous Fistula Associated With Persistent Primitive Trigeminal Artery. *J Neuroophthalmol.* 2000;20:264-5.
32. Kerber CW, Manke W. Trigeminal artery to cavernous sinus fistula treated by balloon occlusion. *J Neurosurg.* 1983;58:611-3.
33. Oka Y, Sadamoto K, Tagawa M, Kumon Y, Sakaki S, Fujita M. Transvenous Embolization of Carotid-Cavernous Sinus Fistula Associated with a Primitive Trigeminal Artery. *Neurol Med Chir.* 2000;40:61-4.
34. Chan YL, Shing KK, Wong KC, Poon WS. Transvenous embolisation of a carotid-trigeminal cavernous fistula. *Hong Kong Med J.* 2006;12:310-2.
35. Hasuo K, Hara T, Miyagishima T, Terano N. Traumatic Persistent Trigeminal Artery-Cavernous Sinus Fistula Treated By Transcatheter Arterial intracerebral hemorrhage: endovascular treatment using detachable coils in a transarterial double-catheter technique. *J Neurosurg.* 2004;101:697-9.
36. Masaryk TJ, Perl J 2nd, Wallace RC, Magdinec M, Chyatte D. Detachable balloon embolization: concomitant use of a second safety balloon. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20:1103-6.
37. Cheng WC, Wang AD. Carotid-cavernous sinus fistula associated with a primitive trigeminal artery. *Neurosurgery.* 1990;27:802-5.
38. Geibprasert S, Jiarakongmun P, Krings T, Pongpech S. Trigeminal fistula treated by combined transvenous and transarterial embolisation. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150:583-8.
39. Hurst RW, Howard RS, Zager E. Carotid cavernous fistula associated with persistent trigeminal artery: endovascular treatment using coil embolization. *Skull Base Surg.* 1998;8:225-8.
40. Hu WP, Huang TZ, Gao HZ, Yu MQ, Xu CY. Post-traumatic persistent trigeminal artery-cavernous fistula: a case report and review of literature. *Chin J Traumatol.* 2009;12:252-6.
41. Debrun GM, Davis KR, Nauta HJ, Heros RE, Ahn HS. Treatment of carotid cavernous fistulae or cavernous aneurysms associated with a persistent trigeminal artery: Report of three cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1988;9:749-55.
42. Santos-Franco JA, Lee A, Zenteno M, Gil-Ortiz C, Vega-Montesinos S. Carotid-cavernous fistula treatment with ethylene vinyl alcohol (onyx) exclusively through anterior venous approach. *Vasc Endovascular Surg.* 2012;46:332-7.
43. Zenteno M, Santos-Franco J, Rodríguez-Parra V, et al. Management of direct carotid-cavernous sinus fistulas with the use of ethylene-vinyl alcohol (Onyx) only: preliminary results. *J Neurosurg.* 2010;112:595-602.



## Síndrome de Eagle

Luis Ernesto Balcázar Rincón<sup>1\*</sup> y Yunis Lourdes Ramírez Alcántara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Zona n.º 2; <sup>2</sup>Unidad de Medicina Familiar n.º 13, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

### Resumen

El síndrome de Eagle es una entidad raramente identificada clínica y anatomopatológicamente; es definido como la elongación del proceso estiloideo y/o calcificación del ligamento estiloideo. Produce dolor intenso en la región craneocervical y limitación de los movimientos cervicales. Es confundido con la disfunción en la articulación temporomandibular. El diagnóstico de esta entidad se puede hacer en el examen físico con la palpación del proceso estiloideo en la fosa amigdalina; los estudios radiológicos ayudan a confirmar el diagnóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Eagle. Estilohioideo. Calcificación.

### Abstract

Eagle's Syndrome is an entity that is rarely clinically and anatomopathologically identified, and is defined as the elongation of the styloid process and/or the calcification of the styloid ligament. It produces intense pain in the craniocervical region and limitation of cervical movements. It can be mistaken for temporomandibular joint dysfunction. The diagnosis of this entity can be done by physical examination with palpation of the styloid process in the tonsillar fossa, and radiological studies help confirm the diagnosis. (Gac Med Mex. 2013;149:552-4)

**Corresponding autor:** Luis Ernesto Balcázar Rincón, umqbalcazar@gmail.com

**KEY WORDS:** Eagle's Syndrome. Stylohyoid. Calcification.

## Presentación del caso

El caso corresponde a una mujer de 54 años con antecedentes de hipertensión arterial sistémica, dislipidemia y diagnóstico de disfunción de articulación temporomandibular tratada con antiinflamatorios, terapia física y guarda oclusal.

Acudió a consulta al Servicio de Urgencias por sensación de vértigo, cervicalgia y parestesias de extremidades superiores. El tratamiento inicial con vasodilatadores periféricos no mejoró la sintomatología. Al interrogarla acerca de las características del dolor cervical comenta que es irradiado a la región temporomandibular y se exagera con los movimientos rotatorios

de la cabeza hacia el lado izquierdo; además tiene dificultad para conciliar el sueño durante la noche por sensación de cuerpo extraño faríngeo.

### Hallazgos por imagen

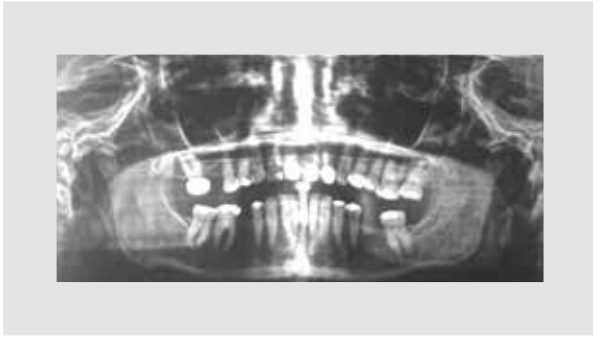
Se realizó una ortopantomografía en la que se identificaron los procesos estiloideos elongados bilateralmente (Fig. 1). Posteriormente se realizó un estudio tomográfico simple de la articulación temporomandibular y se observó una elongación y calcificación de ambos procesos estilohioideos: el izquierdo medía 65.7 mm y el derecho, 84.3 mm de longitud (Fig. 2). Las reconstrucciones en tres dimensiones (3D) confirmaron los hallazgos (Figs. 3 y 4). Con ello se llegó al diagnóstico de síndrome de Eagle.

#### Correspondencia:

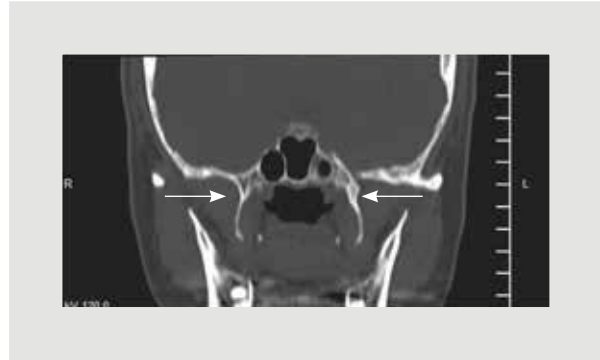
\*Luis Ernesto Balcázar Rincón  
Servicio de Urgencias  
Hospital General de Zona N.º 2 IMSS  
Calzada Emilio Rabasa, s/n  
Col. Centro, C.P. 29000, Tuxtla Gutiérrez, Chis.  
E-mail: umqbalcazar@gmail.com

Fecha de recepción: 15-08-2013

Fecha de aceptación: 12-09-2013



**Figura 1.** *Elongación y calcificación bilateral del proceso estiloideo.*



**Figura 2.** *Corte coronal de tomografía computarizada de articulación temporomandibular. Se observa alargamiento de los procesos estiloideos de forma bilateral.*

## Discusión

El síndrome de Eagle es una entidad raramente identificada clínica y anatomopatológicamente. Fue descrito por primera vez por el Dr. Watt W. Eagle en 1937, quien informó de varios casos de procesos estiloideos elongados asociados a síntomas de dolor vago en cabeza, cuello y orofacial<sup>1</sup>. Sus trabajos dieron origen al término de síndrome de Eagle.

Se trata de una entidad poco conocida pero que debe tenerse en consideración en el diagnóstico diferencial de algunas cervicalgias y en los casos de neuralgia del glosofaríngeo<sup>2</sup>. Existe una asociación del síndrome con un traumatismo previo, una amigdalectomía o la pérdida de elasticidad de los tejidos blandos y tendones asociados a la edad<sup>3</sup>. Se relata la incidencia del alargamiento del proceso estiloideo en el 4-28% de la población, mientras que las calcificaciones del ligamento estiloideo son encontradas en el 4% de la población<sup>4</sup>. Se estima que el 85% de los casos acontecen en mujeres<sup>5</sup>.

Clinicamente puede presentarse de dos maneras diferentes. La primera (síndrome clásico) se caracteriza por dolor espástico y persistente en la faringe, sialorrea y náuseas en pacientes que pueden haber sido sometidos a amigdalectomía y que tienen unas estiloideos mayores de 3 cm u osificación del ligamento estiloideo. El otro tipo (síndrome estilocarotídeo) se caracteriza por dolor faríngeo que se acentúa con los movimientos de la cabeza, dolor de cabeza y vértigo en pacientes que no han sido sometidos a cirugías previas. Ambos casos se confunden habitualmente con neuralgia del glosofaríngeo<sup>2,6</sup>.

En muchas ocasiones, los síntomas pueden ser confundidos con los presentes en el desorden temporomandibular, tales como dolor facial, sensación de cuerpo extraño en la orofaringe, limitaciones en los movimientos de la cabeza, cuello y apertura oral, otalgia, cefalea y disfagia<sup>4</sup>.



**Figura 3.** *Vista lateral izquierda de tomografía con reconstrucción 3D donde se aprecia elongación de la apófisis estiloidea.*



**Figura 4.** *Tomografía con reconstrucción 3D que revela la elongación bilateral de la apófisis estiloidea.*

El diagnóstico se basa en la clínica y los estudios radiológicos. En el examen físico se sugiere colocar el dedo índice en la fosa tonsilar y palpar el pilar anterior desde la base hasta la parte superior, incluyendo la superficie de la amígdala; el proceso estiloides se palpa como una cuerda ósea o una punta; esta maniobra produce y aumenta el dolor<sup>7</sup>.

En relación con los estudios radiológicos, la radiografía panorámica y la lateral de cráneo son las utilizadas en primera instancia, pero su grado de distorsión, de hasta el 37%, puede llevar a errores diagnósticos, por lo que es conveniente realizar una tomografía del paciente con la boca abierta, para determinar la longitud y el grado de relación existente entre el complejo estilohioideo y las estructuras relacionadas con el ángulo de la mandíbula<sup>8</sup>. La angiografía o el Doppler pueden ser de ayuda para demostrar la compresión de la arteria carótida en el síndrome estilocarótideo<sup>5</sup>.

Para casos leves o moderados se prefiere un tratamiento conservador que incluye la inyección de esteroides y lidocaína transfaringea, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, psicotrópicos y aplicación de calor local<sup>9</sup>. Sin embargo, el tratamiento definitivo siempre es quirúrgico. Se han descrito dos vías de abordaje: la transoral u orofaringea, como describió inicialmente Eagle, y la transcervical hasta el espacio parafaringeo<sup>4,5,10</sup>.

Algunos autores recomiendan la técnica transoral por la facilidad en el abordaje, el menor tiempo quirúrgico, la ausencia de complicaciones infecciosas postoperatorias y el menor riesgo de lesionar las ramas marginales del nervio facial<sup>11</sup>. Sin embargo, el acceso extraoral permite una mejor visibilidad del campo quirúrgico y un menor riesgo de infección de los espacios profundos del cuello.

## Bibliografía

1. Eagle WW. Elongated styloid process. Report of two cases. Arch Otolaryngol. 1937;25:584-7.
2. Molet J, Chong C, Quintanilla M, et al. Microdescompresión vascular en neuralgias del glossofaríngeo. Neurocirugía. 1995;6:227-9.
3. Mortellaro C, Biancucci P, Picciolo G, Vercellino V. Eagle's Syndrome: importance of a corrected diagnosis and adequate surgical treatment. J Craniofac Surg. 2002;13(6):755-8.
4. Cantin LM, Suazo GI, Venegas RB, Zavando MD, Muñoz CR. Síndrome de Eagle bilateral, reporte de un caso. Int J Odontostomat. 2007;1(2):141-5.
5. Loughney A, Martín M, Goyoaga E, Fernández M. ¿Síndrome de Eagle, Síndrome Estilohioideo o Síndrome Carotideo? Aportación de ocho casos. Cient Dent. 2012;9(2):13-9.
6. Slavin KV. Eagle syndrome: entrapment of the glossopharyngeal nerve? Case report and review of the literature. J Neurosurg. 2002;97:216-8.
7. Su H, Zelaya L, Cano B. Síndrome de Eagle: Informe de un caso. Rev Med Hond. 2003;71:83-6.
8. Langlais RP, Miles DA, Van Dis ML. Elongated and mineralized styloid ligament complex: a proposed classification and report of a case of Eagle's syndrome. Oral Surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1986;61(5):527-32.
9. Pithon MM. Eagle's Syndrome in an orthodontic patient. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2012;141(1):113-5.
10. Torres A, Alcalá L. Síndrome de Eagle. Abordaje transoral vs. transcervical. Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de cabeza y cuello. 2008; 36(2):55-9.
11. Mendelsohn A, Berke G, Chhetri D. Heterogeneity in the clinical presentation of Eagle's syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006; 134(3):389-93.

# Recursos humanos para la salud en el contexto de la reforma sanitaria en México: formación profesional y mercado laboral

Gustavo Nigenda<sup>1</sup>, Laura Magaña-Valladares<sup>2\*</sup> y Doris Verónica Ortega-Altamirano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación en Sistemas de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública; <sup>2</sup>Secretaría Académica, Instituto Nacional de Salud Pública

## Resumen

Se plantea el papel que los recursos humanos para la salud deberían desempeñar en las próximas etapas de la reforma del sistema de salud mexicano a través de las siguientes dimensiones: la orientación de la formación, las instituciones responsables de esta formación, las formas de vincular a los trabajadores a las instituciones y las formas en las que los trabajadores de la salud deben responder a los cambios en marcha. Los cambios requeridos deben estar basados en una propuesta de planificación estratégica sustentada en acuerdos institucionales, que defina objetivos comunes así como procedimientos claros para cumplir las metas.

**PALABRAS CLAVE:** Sistema de Salud. Recursos Humanos para la Salud. Formación. Condiciones laborales. Reforma del Sistema de Salud. México.

## Abstract

The role that human resources for health should play in future stages of the Mexican Health System reform is discussed. The following dimensions are considered to guide the discussion: the orientation of training, the institutions responsible for training, the mechanisms to link graduates to health institutions and the ways health workers should respond to the current managerial modifications. Changes should be based on a pre-defined strategic planning exercise based on institutional agreements which allow defining common objectives as well as clear procedures to attain those objectives.

(Gac Med Mex. 2013;149:555-61)

**Corresponding autor:** Laura Magaña Valladares, [lmagana@insp.mx](mailto:lmagana@insp.mx)

**KEY WORDS:** Health Care System. Health Personnel. Training. Health Care Sector. Health Care Reform. Mexico.

## Introducción

Los recursos humanos para la salud (RHS) son un componente fundamental en el proceso de producción de servicios en cualquier sistema de salud (SS). Se entiende por RHS el conjunto de individuos que reciben algún tipo de entrenamiento para ejecutar tareas relacionadas con la producción de servicios de salud

personales y poblacionales, a los procesos relacionados a esta producción y a su evaluación. La planeación de los RHS debe considerar sus formas de entrenamiento y participación laboral. Sin embargo, los RHS tienen la particularidad de que son el único activo con preferencias y capacidad de control sobre los procesos de diseño, planeación y ejecución de políticas en salud<sup>1</sup>.

Las reformas sanitarias en América Latina y el Caribe (ALC) han sido sumamente ambiciosas en la modificación de estructuras y funciones<sup>2</sup> de los SS con el fin de lograr objetivos sistémicos. Las reformas han modificado los esquemas de financiamiento, la rectoría del sistema y la prestación de servicios. Algunas de

### Correspondencia:

\*Laura Magaña Valladares  
Secretaría Académica  
Instituto Nacional de Salud Pública  
Avda. Universidad, 655  
Col. Santa María Ahuacatitlán, C.P. 62100, Cuernavaca, Mor.  
E-mail: [lmagana@insp.mx](mailto:lmagana@insp.mx)

Fecha de recepción: 02-04-2013

Fecha de aceptación: 24-06-2013

ellas incluso han modificado por completo la estructura previa del sistema para lograr una mayor integración y con ello mejorar la equidad y la eficiencia. En estas reformas, el papel del recurso humano frecuentemente es subestimado. Por lo tanto, es posible plantear que existen rezagos importantes tanto en su formación como en su vinculación institucional<sup>3</sup>.

Uno de los objetivos fundamentales de las reformas de los SS es poder enfrentar de manera exitosa las grandes transformaciones demográficas y epidemiológicas. Tanto la migración, como el envejecimiento y el incremento de las enfermedades cronicodegenerativas en las poblaciones llaman a importantes ajustes en la asignación de recursos y la prestación de servicios. En esta última función se requiere de la participación de nuevas categorías de personal de salud (técnicos en salud, especialistas en promoción y prevención de la salud, entre otros) distintas a las tradicionales y con capacidad de adaptarse rápidamente a los requerimientos institucionales. Se ha planteado insistentemente que la estrategia de atención primaria a la salud (APS) es el mecanismo que tienen los sistemas para lidiar exitosamente con la demanda generada por los cambios demográficos como el envejecimiento y las enfermedades cronicodegenerativas con el fin de dar respuesta efectiva y con calidad a estas necesidades y preservar su sustentabilidad financiera<sup>4</sup>.

En las últimas dos décadas en el campo de la educación también ha habido importantes cambios. Entre las ocupaciones de la salud dos cambios que destacan son el incremento en la formación bajo el marco conceptual del estructuralismo para el desarrollo de competencias y de otros enfoques innovadores. El segundo es un aumento acelerado en la oferta de escuelas privadas para la formación de trabajadores de la salud de nivel profesional y técnico<sup>5</sup>. Este último fenómeno ha sido documentado a lo largo de la región de ALC<sup>6</sup>. También preocupa la incapacidad que han mostrado las escuelas, tanto públicas como privadas, para producir egresados con una formación orientada a la APS.

En el contexto anterior, el presente artículo se centra en identificar los aspectos clave tanto en la formación de RHS como en su incorporación a la producción de servicios en el contexto de la reforma del sector salud en México. Se plantea un análisis que incluye las categorías profesionales y las técnicas. Se revisan aspectos específicos de la formación tales como tendencias educativas y la orientación de la formación. Del lado de la demanda institucional se revisan aspectos relativos a la capacidad de las organizaciones para el reclutamiento de personal, las condiciones laborales y

el mercado laboral. El artículo finaliza con una propuesta para llevar a cabo un ejercicio de planificación estratégica de RHS a partir de los fenómenos que las instituciones del país tienen que enfrentar en el futuro cercano y también de la posibilidad de que el SS se mueva a la siguiente fase de la reforma, es decir, a la integración.

## La formación de recursos humanos para la salud

México comparte muchas de las tendencias regionales con ALC en la formación de RHS. Tres aspectos considerados clave para la exploración del tema y los cuales requieren respuesta urgente en el país son los siguientes.

### *¿Formación pública o privada?*

El incremento del número de escuelas que forman distintas categorías de RHS ha sido impresionante en los últimos 20 años. Esta es una tendencia claramente identificada en otros países de ALC, como en el caso de Brasil, que actualmente cuenta con alrededor de 800 escuelas para la formación de enfermeras<sup>7</sup>. Un elemento explicativo de este fenómeno es el papel que las escuelas privadas han desempeñado en la conformación de esta tendencia. Un primer punto de discusión es el hecho de que estas se centran en satisfacer una demanda social y no necesariamente la demanda de las instituciones de salud, por lo que estamos generando una oferta excesiva expresada en empleos precarios, subempleo y desempleo.

En México también existe un claro repunte del número de egresados de las escuelas, públicas y privadas, de medicina y enfermería. Este último grupo, el de enfermería, ha entrado en una dinámica extraordinaria de crecimiento, no para satisfacer la demanda interna, sino la de los mercados internacionales como su principal impulsor<sup>8</sup>.

Otro punto fundamental es la calidad con la que estos estudiantes se están formando; ha tomado más de una década de esfuerzos a la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina (AMFEM) acreditar a las escuelas del país. El proceso es voluntario, por lo que cualquier escuela puede operar sin acreditación. Se ha observado que algunos grupos de escuelas públicas, pero principalmente las privadas, se han resistido a cumplir este proceso<sup>9</sup>. No obstante, cambios en la normatividad han incentivado a las escuelas privadas, las que al acreditarse obtienen el derecho a ubicar a sus estudiantes en campos clínicos. En este punto hay tres aspectos que son fundamentales

de atender: a) la reglamentación para abrir nuevas escuelas; b) la capacidad de las escuelas para producir egresados con niveles óptimos de formación, y c) la obligatoriedad para que estas escuelas se acrediten de manera continua.

Por otra parte, la formación de RHS de nivel técnico se da en una gran multiplicidad de instituciones, esta carece de regulación y certificación. Lo anterior se suma a otros aspectos laborales relevantes que históricamente ha enfrentado el personal técnico: salarios bajos en las instituciones de salud, su estricta asignación para satisfacer los requerimientos de programas preventivos y comunitarios y, finalmente, al igual que los de nivel licenciatura, a las gruesas filas del desempleo<sup>10,11</sup>.

### ***¿Formación orientada a la atención primaria para la salud?***

En los últimos años, las instituciones de salud mexicanas han realizado esfuerzos importantes por desarrollar acciones de promoción y prevención de la salud, dirigidas a la población<sup>12</sup>. Sin embargo no existe evidencia suficiente que demuestre que estas acciones en sí mismas representen la implantación de un modelo de atención hacia la APS. Esta representa una estrategia mucho más compleja, y los RHS deben participar en la promoción de estilos de vida que reduzcan los riesgos a la salud y en garantizar una atención continua a lo largo del ciclo de vida<sup>13</sup>. Otro aspecto fundamental es el cambio del papel del médico, quien, en el modelo de prestación vigente, participa de manera tangencial en tareas de promoción y educación para la salud. De esta forma, el médico atiende a los enfermos y aplica el método clínico estableciendo diagnósticos y tratamientos. El resto de las acciones de APS como las de educación, promoción, prevención (inmunizaciones) y el control y seguimiento del paciente en la comunidad son ejecutadas por personal de salud formado en áreas técnicas de enfermería, nutrición, psicología, entre otros<sup>14</sup>.

En el aspecto educativo, se requiere que todos los estudiantes de las carreras del área de la salud conozcan el modelo de APS y el papel que cada uno de ellos puede desempeñar en dicho modelo, sin que ello implique limitar o no adquirir conocimientos de las áreas clínicas, las cuales también son necesarias para preservar la salud de la población. Desafortunadamente, a la fecha, muy pocas escuelas incluyen contenidos de APS en sus currículos, y en aquellas que lo hacen solo representan un porcentaje menor del total de créditos de la carrera. La APS, como modelo de atención,

demanda de los egresados no solo capacidades y habilidades técnicas, sino también conocimientos sobre las formas en las que operan los servicios de salud para atender a las poblaciones con distintas necesidades y no solo a pacientes. La formación de especialistas en salud pública, tanto de nivel profesional como técnico, es fundamental para la operación de un modelo de APS. Esta formación se ha incrementado en los últimos años pero es todavía insuficiente.

### ***¿Formación basada en competencias?***

Hace ya un siglo de la publicación del informe Flexner (1910) y de los manuscritos de Welch-Rose (1915) y Goldmark (1923)<sup>15</sup>, que establecieron los cimientos para la educación formal de médicos, enfermeras e ingenieros en salud pública. La formación de los RHS requiere en la actualidad de replanteamientos profundos para enfrentar los retos de los cambios demográficos, epidemiológicos, sociales y económicos de un mundo cada vez más interconectado, globalizado, así como la ampliación, diversificación y obsolescencia de los saberes.

Además del problema de falta de personal adecuado para atender los requerimientos del SS, existe en ellos falta de competencias laborales para enfrentar los retos actuales.

Las instituciones educativas están alejadas de los SS, por lo que han quedado desfasadas de las necesidades y demandas del sector. Los programas educativos fragmentados, estáticos y poco pertinentes requieren colocar en el centro de su currículo la atención de los egresados hacia los usuarios<sup>16</sup>. Es necesario que el nuevo profesional sea capaz de colaborar en equipos de trabajo multidisciplinarios, basar su práctica en evidencia científica e incorporar la mejora continua de la calidad como parte inherente a su práctica profesional cotidiana<sup>17</sup>.

Las instituciones educativas y los SS operan y formulan políticas desde lógicas distintas, y no existen puentes que permitan una coherencia en materia de formación de RHS. La interdependencia de los sectores de salud y educación es de la mayor relevancia para lograr la eficiencia, la efectividad y la equidad en salud. El puente puede ser el consenso para crear un modelo de atención al cual ceñirse, obligadamente, para tomar decisiones en materia curricular para la formación de profesionales de la salud. Las instituciones educativas son elementos cruciales para la transformación de los SS<sup>16</sup>.

Sin embargo los RHS se siguen formando con modelos curriculares predominantemente clínicos y

centrados en la atención curativa e individual, más que en un modelo que privilegie la APS y que favorezca la prevención de enfermedades. Además de que el currículo de las universidades y centros de enseñanza se encuentra fragmentado, es excesivamente especializado. Los profesionales no desarrollan las competencias básicas que todo profesional de la salud debe tener para contribuir a alcanzar la salud y bienestar de la población<sup>18</sup>.

En las escuelas de medicina las plantillas académicas se dedican principalmente a la actividad clínica y en menor proporción al trabajo de investigación, al comunitario y a la prevención. Aunado, se encuentra la ausencia de políticas públicas que enfaticen la APS, y tampoco se cuenta con un modelo de prevención rector en el SS.

Es urgente integrar en el currículo las «competencias para la vida», de modo que los egresados sean competentes para el trabajo en equipo, la comunicación efectiva, la toma de decisiones, el liderazgo proactivo, el trabajo multidisciplinario. Todas estas, competencias esenciales para garantizar un alto nivel de calidad en los servicios de salud.

Los modelos educativos tradicionales, memorísticos y sobresaturados de contenidos teóricos ya no son pertinentes ni efectivos para la formación de RHS. Es necesario implementar programas que favorezcan el desarrollo de competencias a través de estrategias de enseñanzas activas, participativas, centradas en el alumno y en la construcción de sus propios saberes. Favorecer la reflexión crítica, la búsqueda de evidencias, el trabajo colaborativo, la innovación y la creatividad para solucionar problemas, así como la formación de actitudes que lleven a un actuar ético, responsable, comprometido con cerrar las brechas de iniquidad que aún persisten<sup>19</sup>.

## La inserción del quehacer educativo en salud en el contexto de la globalización

En las condiciones actuales de los países de la región y del orbe, las alianzas, los consorcios y las redes académicas son una fortaleza que debemos impulsar para robustecer el desarrollo de más y mejores cuadros de profesionales y técnicos.

Es fundamental el crear bienes públicos regionales, compartir recursos educativos y docentes, que además de consolidar las instituciones académicas, coadyuve a formar profesionales con una perspectiva global, con capacidad para responder a las complejas necesidades de la sociedad; lo anterior demanda una

sólida capacidad rectora del Estado para implementar las reformas del sector salud.

Las grandes transformaciones que urgen en el ámbito de la formación de los RHS exigen, por parte de los gobiernos de ALC, un compromiso mayor del que actualmente otorgan. Solamente el 2% del gasto social a nivel mundial se destina a la educación, y una fracción aún menor para la formación de RHS<sup>16</sup>. No obstante, para tener un mayor impacto es insuficiente elevar el presupuesto; se requiere, además, de la acción colaborativa, decidida e integrada de los SS, de las instituciones educativas y de la participación de otros actores estrechamente vinculados con la salud: las empresas farmacéuticas, los proveedores de equipos, prótesis e instrumentos biomédicos, las organizaciones gremiales, las académicas y las de la sociedad civil dedicadas a la salud y a la investigación en SS, entre otros<sup>20</sup>.

También insta del Estado un compromiso decidido de regular e innovar la educación y procurar el acceso a mecanismos efectivos de capacitación y certificación (nacional e internacional) a lo largo de toda la vida laboral, lo cual es un elemento de gran peso para alcanzar el éxito en la mejora de la atención a la salud de las poblaciones.

En México, profesionalizar a los docentes formadores de los RHS es parte la agenda pendiente. Educar por competencias requiere de las instituciones académicas la transformación de los planes y programas de estudio y de los docentes, que conozcan y desarrollen estrategias educativas acordes a estos, lo cual implica que la planta docente posea una nueva visión de la prestación del servicio del profesional en formación, domine tácticas innovadoras de enseñanza y de aprendizaje y utilice con habilidad plataformas y herramientas tecnológicas de acceso e intercambio de información científica en salud, ya que el aula actual es un aula global, extendida por: el acceso a las tecnologías de la información y la comunicación, la velocidad de los intercambios de datos y por la colaboración en la reconstrucción del conocimiento<sup>21</sup>.

## Los requerimientos del sector salud

La demanda por RHS se ha incrementado en los últimos años en el país y en el orbe<sup>22</sup>. En México, después de un largo periodo de demanda reducida a su mínima expresión por parte de las instituciones públicas y previa a la fase de reforma sanitaria, orientada a la ampliación de la cobertura y al mejoramiento continuo de la calidad de la atención en el año 2000 y años subsecuentes. A fin de aportar elementos a la

exploración del campo laboral, se aborda la problemática en tres temas específicos.

### ***¿Se requieren más médicos y más enfermeras?***

Se ha observado que la tendencia reciente de las escuelas de medicina, enfermería y de otras ciencias de la salud es hacia el aumento de la producción de egresados, lo cual, previsiblemente, se mantendrá para los próximos años. En el caso de la formación de especialidades médicas también se prevé un aumento de egresados a partir de la aprobación en el año 2004 de más campos clínicos en las instituciones públicas de salud del país. Un ejercicio reciente de proyecciones de especialidades médicas mostró que se requiere incorporar indicadores relacionados con la capacidad de los trabajadores de producir servicios de calidad, para obtener estimaciones realmente útiles para la planificación<sup>23</sup>.

En general, en México, la determinación de escasez o de excedente de personal de salud no deriva de ejercicios sistemáticos sino de percepciones de los propios actores interesados. Datos de la Secretaría de Salud muestran que los indicadores de productividad de los últimos 10 años son sumamente bajos entre los médicos especialistas (2 consultas diarias por médico) pero comparativamente altos entre médicos generales y familiares (13 consultas diarias por médico). Por lo tanto, es posible plantear para algunas especialidades, particularmente pediatría y ginecoobstetricia, dada su capacidad de producción de servicios y la tendencia en la demanda futura hará que el requerimiento institucional disminuya. Desafortunadamente, la tendencia actual de contratación muestra que esta crecerá en los próximos años, por lo que la productividad podría caer aún más y generar enormes ineficiencias en el uso de los RHS. En contraste, el incremento de médicos familiares, enfermeras profesionales y especialidades médicas relacionadas con el cambio epidemiológico se plantea como necesario.

El caso de enfermería es clave. La relación de enfermeras por población en México es de las más bajas de la región, y así ha sido históricamente. En la actualidad se observa un crecimiento importante en la formación de enfermeras de nivel universitario –al igual que en otros países de ALC–, el cual tiene que ser aprovechado por las instituciones de salud en los próximos años. Sin embargo, es posible que esta producción esté enfocada a satisfacer los requerimientos de mercados foráneos y no de los locales<sup>24</sup>, y, menos

aún, que obedezca a una política impulsada por el Estado para alcanzar los estándares de bienestar que está obligado a garantizar.

### ***¿Se requieren nuevas categorías en la fuerza laboral para la atención a la salud?***

La demanda de atención a las instituciones de salud por parte de la población mexicana ha cambiado de manera importante en los últimos años. Es previsible que este patrón de demanda se mantenga en el futuro, probablemente por décadas. El SS debería ajustarse, como hemos señalado, para fortalecer un modelo de APS. Un elemento clave en este fortalecimiento es la formación e inclusión de nuevas categorías de trabajadores de la salud, particularmente aquellas con mayor vinculación en labores de promoción, prevención y salud pública.

Es posible guiar la formación de nuevas categorías técnicas y profesionales de los RHS a partir del marco de referencia de las funciones esenciales de la salud pública. Sin duda, este marco es de gran utilidad porque supone una perspectiva integral donde las acciones de promoción, prevención y diagnóstico temprano están ligadas a las acciones de tratamiento, curación y rehabilitación. La integralidad y continuidad de la atención a los usuarios, es decir, la prestación de los servicios, dentro de los SS es clave para mantener la salud de la población –particularmente cuando las enfermedades cronicodegenerativas empiezan a dominar el perfil epidemiológico poblacional.

### ***¿Se requieren nuevas condiciones laborales en las instituciones?***

Como se planteó anteriormente, las condiciones laborales de los RHS son fundamentales para su desempeño<sup>25</sup>. Sin embargo, es importante diferenciar claramente las categorías de trabajadores y plantear una alternativa que considere dos grandes aspectos. El primero en relación con la necesidad de brindar condiciones de trabajo de acuerdo con la ley laboral del país, la oferta de salarios dignos y la consideración de políticas de equidad financiera y de género entre las diversas categorías ocupacionales<sup>26</sup>. El segundo es que estas condiciones tendrán que ajustarse a la capacidad del SS, la eficiencia en el uso de recursos y la satisfacción de las necesidades de salud de la población<sup>27</sup>. El grupo a diferenciar inicialmente son los médicos familiares en el primer nivel de atención. Estos médicos podrían ser pagados per cápita para incentivar acciones preventivas y de promoción, así



como la capacidad de referencia adecuada, tal como sucede en algunos SS europeos<sup>28,29</sup>. El resto del personal, incluidos los médicos especialistas que trabajan en áreas hospitalarias, podrían ser pagados por salario de acuerdo con la productividad y calidad demostrada y con incentivos específicos para mejoría de desempeño y de la aplicación de acciones de prevención y promoción. Los trabajadores de nivel técnico, incluidos los de salud pública, también podrían ser pagados en forma asalariada asociado a un paquete de estímulos al desempeño. Además, las condiciones laborales deberían fomentar la participación, la cooperación y el balance en la distribución de tareas al interior de las unidades de salud.

## Conclusión

### ***El reto de la integración del sistema de salud***

Los planteamientos que se han presentado en los apartados anteriores tendrían un efecto mayor si la fase actual de la reforma permitiera contar con un SS integrado, tanto a nivel de los RHS como de sus funciones. Como se sabe, la conformación actual del SS mexicano divide la atención de la población de acuerdo al tipo de vínculo laboral formal o informal, creando con ello una importante fuente de iniquidades e ineficiencias. No obstante el avance reciente de la reforma del SS (de 2003 a la fecha) en materia de financiamiento, se mantiene el reto de la integración<sup>30</sup>. En el campo de los RHS la segmentación del SS ha generado históricamente iniquidades a favor de la seguridad social que por años contó con mayor disponibilidad financiera para la contratación, permanencia y capacitación de personal. A pesar de que estas diferencias en el sector siguen existiendo, la disponibilidad de personal en instituciones públicas ha aumentado de manera sustancial, pero no ha sido posible documentar sistemáticamente su desempeño. Es importante implementar una política de equidad para homologar la dotación y la capacidad de desempeño de los RHS en todas las instituciones públicas.

En el campo de los RHS lo fundamental es vincular a las instituciones de salud, las de educación superior y a otros actores quienes desempeñan un papel importante en la regulación. El papel del Estado en esta función ha demostrado ser fundamental y útil para modificar el comportamiento de las instituciones, las dedicadas a la formación de RHS y las dedicadas a la contratación de estos.

Históricamente, las escuelas que forman profesionales y técnicos de la salud han respondido más a la demanda del mercado por formación media y superior que a los requerimientos planificados o proyectados para el SS. Esto ha generado enormes problemas en el mercado laboral de los grupos ocupacionales de la salud, expresados principalmente en baja productividad, bajos niveles de satisfacción, contratos que no cumplen con la legislación laboral y en tasas sostenidas de desempleo y subempleo<sup>31,32</sup>.

### ***El reto de la planificación estratégica de recursos humanos en el estado actual de la reforma del Sistema de Salud***

La planificación en salud es una responsabilidad que recae fundamentalmente en la capacidad rectora del Estado a través de las instituciones públicas, la cual, para el caso de los RHS, debe ser asumida en conjunto con todas aquellas instituciones involucradas en su formación, empleo y regulación. Llevar a cabo esta tarea dentro de un SS integrado resulta más eficiente, porque es posible evitar duplicaciones e iniquidades. A través de estas funciones es posible involucrar una gran multiplicidad de actores interesados, tanto institucionales como representantes de grupos profesionales y técnicos de la salud. Como estrategia fundamental para el fortalecimiento de la rectoría del Estado se requiere fortalecer la capacidad de la Comisión Interinstitucional de Recursos Humanos para la Salud (CIFRHS) para ejecutar tareas de planificación con un enfoque coordinado entre la producción y el requerimiento de RHS<sup>33</sup>.

No es posible ordenar el campo de los RHS sin planificación. La formación de nuevos recursos, como se sabe, requiere de periodos largos de tiempo: para un técnico pueden ser 2 años y para un médico especialista hasta 12 años. Además de la temporalidad de la formación, debe considerarse qué función debe desempeñar cada categoría y en qué nivel de atención deben participar. En un escenario de integración del SS mexicano, la planeación de RHS debe ser una función clave, ya que no sólo se debe considerar la dinámica demográfica y poblacional sino también los cambios organizacionales en el SS.

Así como existe un llamado para que los SS se organicen de acuerdo con el modelo de APS, las instituciones educativas deben replantear sus programas para asegurar que todo profesional y técnico cuente con las competencias básicas y esenciales para participar en este modelo. Es decir, revertir la tendencia

de la sobreespecialización ineficiente hacia programas integradores que tengan como base y fundamento competencias esenciales para fomentar las acciones a favor de la salud y atender la enfermedad en todas sus etapas. Asimismo es importante evaluar el papel de la acreditación de las escuelas para garantizar una formación acorde con el nivel de calidad requerido tanto a nivel profesional como técnico.

En México se debe garantizar que las escuelas formen al personal que tanto la población como las instituciones de salud requieren, por lo tanto es fundamental determinar la cantidad de personas que deben ser formadas y la orientación que su formación debe tener para ajustarse a los requerimientos institucionales y poblacionales. Por otra parte, las instituciones de salud deben definir claramente el tipo de profesionales y técnicos a partir de los cambios que experimentarán en los próximos años. Si la integración del sistema se lleva a cabo, la planificación se estará llevando en un escenario de mayor certeza en términos de la definición de requerimientos de RHS para lograr una asignación equitativa entre instituciones y regiones, una orientación hacia la APS y un alto nivel de calidad de su desempeño.

## Agradecimientos

Agradecemos el apoyo institucional a Mario Henry Rodríguez en la elaboración de este documento. Domingo Vázquez y Leobardo Cuevas ofrecieron su valioso tiempo y pertinentes comentarios en versiones iniciales del documento. Sin embargo, los contenidos del presente documento son exclusiva responsabilidad de sus autores.

## Bibliografía

1. Joint Learning Initiative. *Human Resources for Health: Overcoming the Crisis*. Cambridge: Harvard University Press, United States of America; 2004.
2. Londoño JL, Frenk J. Pluralismo estructurado: hacia un modelo innovador para la reforma de los sistemas de salud en América Latina. Banco Interamericano de Desarrollo. Oficina del Economista Jefe. Documento de trabajo 353. S/ciudad, 1997. 32.
3. Nigenda G, Machado MH, Castrillón C, Arroyo J, Maltez MI. Impact of Health Care Reform in the Professional Regulation of Doctors in Latin America (Final Summary Report). IC (Obtained from ICHSR), August, 1998.
4. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2008: La atención primaria de salud, más necesaria que nunca. Ginebra, Suiza: OMS; 2008.
5. Ordorika Sacristán I. Educación superior y globalización: las universidades públicas frente a una nueva hegemonía. Andamios. Santiago, Chile. 2006;3(5):31-47.
6. Unión de Universidades de América Latina y el Caribe. Educación superior en América Latina y el Caribe: sus estudiantes hoy. México, D.F.: UDUAL; 2007.
7. Ministério de Saúde. Indicadores de gestão do trabalho em saúde. Material de apoio para o Programa de Qualificação e Estruturação da
8. Gestão do Trabalho e da Educação no SUS – Brasília: – ProgeSUS. Ed. MS. Brasília, Brasil, 2007.
9. Arroyo G, Jiménez-Sánchez J. Repercusiones de la escasez versus migración de enfermeras como fenómeno global. *Rev Enferm IMSS*. 2005;13(1):33-40.
10. De la Garza J. Reflexiones sobre la calidad de la carrera de medicina en México. *Gac Méd Méx* [online]. 2005;141(2):129-41.
11. Alemán Escobar ML, Salcedo Álvarez RA, Ortega Altamirano DV. La formación de enfermeras en la Escuela de Salud Pública de México, 1922-2009. *Perfiles Educativos*. 2011;33(133):174-96.
12. Almeida C. Reforma de los sistemas de servicios de salud y equidad en América Latina y el Caribe: algunas lecciones de los años 80 y 90. *Cad de Saúde Pública*. 2002;18(4):905-25.
13. Secretaría de Salud. Programa Nacional de Salud 2007-2012. Por un México sano: construyendo alianzas para una mejor salud. México: Secretaría de Salud; 2007.
14. Harzheim E, Casado V, Bonal P. La formación de profesionales de salud para la APS y Salud Familiar y Comunitaria en América Latina y Europa. Actividad incluida en la Línea de Intercambio: III.2-1.08 Calificación de los Recursos Humanos necesarios para la prestación de servicios en sistemas de salud organizados en torno a la APS-2008. Fundación para la Cooperación y Salud Internacional del Sistema Nacional de Salud de España. Septiembre de 2009.
15. Garfield SR. The delivery of medical care. *Scientific American*. 1970; 222(4):15-23.
16. Greer W. Schools of Public Health. Their doing and undoing. *The Milbank Memorial Fund Quarterly. Health and Society*. 1976;54(4):489-527.
17. Frenk J, Chen L, Bhutta ZA, et al. Health professionals for a new century: transforming education to strengthen health systems in an interdependent world. *Lancet* [serie en internet] 2010 [fecha de consulta: 2012, enero, 04];376:1923-58. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)61854-5/fulltext#article\\_upsell](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)61854-5/fulltext#article_upsell).
18. Greiner AC, Knebel E, eds. *Health professions education: a bridge to quality*. Committee on the Health Professions Education Summit. Washington: National Academies Press; 2001.
19. Vargas E. La formación de médicos especialistas. En: Vázquez D, Cuevas L, Crocker R, coord. *La formación de personal de salud en México*. Jalisco: Programa Colaborativo de Recursos Humanos en Salud; 2005. p. 111-35.
20. Organización Mundial de la Salud. Preparación de la fuerza laboral sanitaria. En: OMS. Informe sobre la salud en el mundo 2006. Colaboremos por la salud. Ginebra: OMS; 2006.
21. Committee on Public Health Strategies to Improve Health. For the Public's Health: The Role of Measurement in Action and Accountability. Washington: National Academy Press; 2001.
22. Pruitt SD, Epping-Jordan J. Preparing the 21<sup>st</sup> century global healthcare workforce. *BMJ*. 2005;330(7492):637-9.
23. Nigenda G, Ruiz JA, González-Robledo LM, et al. Formación, empleo y regulación de los recursos humanos para la salud. Bases para su planeación estratégica. 1.ª ed. Bogotá, Colombia: Javegraf; 2010.
24. Nigenda G, et al. Proyecciones de fuerza laboral en salud: médicos y enfermeras en el sistema de salud mexicano. Resumen ejecutivo. Junio de 2011.
25. Rosales-Martínez Y, Nigenda G, Galárraga O, Ruiz-Larios JA. Expectativas de migración internacional en estudiantes de enfermería en México. *Distrito Federal. Salud Pública Mex*. 2010;52(3):244-53.
26. Dal Poz RM. Cambios en la contratación de recursos humanos: el caso del Programa de Salud de la Familia en Brasil. *Gac Sanit*. 2002;16(1):82-8.
27. Ortega Altamirano DV, Alemán Escobar ML, Brito García I, Rueda Neria CM, Salcedo Álvarez RA. Cultura Organizacional de enfermería dominante en un hospital de la Secretaría de Salud de Morelos, México. *Salud Pública Mex*. 2011;53:11-6.
28. WHO. Global Health Workforce Alliance. Financing and economic aspects of health workforce scale-up and improvement: framework paper. Task Force on Human Resources for Health Financing Global Health Workforce Alliance. Genève: WHO; 2009.
29. Griffith R, Tengnah C. The Health and Social Care Act 2008. *Br J Community Nursing*. 2010;15(12):598-602.
30. Leal M. Sistemas de pago y práctica médica: teoría y evidencia empíricas. OPS/OMS; 2002.
31. Ortiz ME. La integración funcional del sistema de salud mexicano. 14 Congreso de Investigación en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud Pública. 3 de marzo de 2011.
32. Frenk J, Robledo C, Nigenda G, Vázquez A, Ramírez C. Subempleo y desempleo entre los médicos de las áreas urbanas de México. *Salud Pública Mex*. 1988;30(5):691-9.
33. Nigenda G, Ruiz JA, Bejarano R. Educational and labor wastage of doctors in Mexico: towards the construction of a common methodology. *Human Resources for Health*. 2005;3:3.
34. Nigenda G, Ruiz JA, González-Robledo LM, et al. Formación, empleo y regulación de los recursos humanos para la salud. Bases para su planeación estratégica. 1.ª ed. Bogotá: Javegraf; 2010.

# Equidad, salud pública y genómica: el reto jurídico, social y biotecnológico en México

Pablo Francisco Oliva-Sánchez<sup>1\*</sup>, Marcos Jafif-Cojab<sup>2</sup>, Isaac Akkad-Schaffer<sup>2</sup>  
y Esteban Waliszewski-Zamorano<sup>3</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; <sup>3</sup>Universidad Veracruzana

## Resumen

México entró en la era donde la investigación en salud se enriquece con el estudio de variantes genéticas, que hacen a las diferentes poblaciones humanas diferencialmente susceptibles a enfermedades. Se pretende diseñar nuevos servicios en la atención a la salud basados en genómica. Sin embargo, para un acceso universal a estos servicios, se debe replantear los aspectos jurídicos que faciliten el diseño de políticas basadas en el principio de la equidad. Factores intrínsecos del sistema de salud, como la inequidad, la pobreza y la poca inversión en investigación de la salud, son retos que se suman al desarrollo de estrategias de distribución adecuadas para el uso de la genómica aplicada a la salud. En este artículo se analizan los retos para el diseño de políticas que permitan un uso pertinente de nuevos servicios basados en la genómica.

**PALABRAS CLAVE:** Genómica. Biotecnología. Salud pública. Políticas de salud. Equidad. México.

## Abstract

Mexico has entered an era where health research is enriched by the study of genetic variants that determinate how the different human populations are differentially susceptible to diseases. The objective is to design new strategies in health care and services based on medical genomics. However, to ensure universal access to these products, we should rethink the legal aspects that facilitate the design of health policies, based on the principle of equity. Intrinsic factors of the Mexican health system as inequity, poverty and low investment in health research, are challenges that add to the development of appropriate distribution strategies for the use of new genomic products for health. This article discusses these challenges and establish the basis to design policies and appropriate use of these new genomic-based health care services. (Gac Med Mex. 2013;149:562-8)

**Corresponding autor:** Pablo Francisco Oliva-Sánchez, guajo21@gmail.com; pfoliva@inmegen.gob.mx

**KEY WORDS:** Genomics. Biotechnology. Public health. Health policy. Equity. Mexico

## Correspondencia:

\*Pablo Francisco Oliva-Sánchez  
Instituto Nacional de Medicina Genómica  
Departamento de estudios jurídicos, éticos y sociales  
Dirección de investigación  
HumGen International Collaborator  
Periférico 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: 19-04-2013

Fecha de aceptación: 24-06-2013

## **Introducción: México, biotecnología y transición social en salud**

Los países en vías de desarrollo tienen retos a vencer para generar un desarrollo social más equitativo, justo y adecuado a sus comunidades; un reto social importante es la salud poblacional. México se considera un país de ingreso medio, comparte con Latinoamérica y el Caribe una realidad de inequidad social y se encuentra en medio de una diversidad de problemas que afectan a la población en todos los niveles de desarrollo<sup>1</sup>. El sistema de salud mexicano se enfrenta a una doble carga de enfermedad: la desnutrición, las enfermedades infecciosas (incluyendo los brotes epidémicos) y los problemas de salud materno-infantil coexisten con las enfermedades cronicodegenerativas y las lesiones por accidentes<sup>2</sup>. Un gran porcentaje de su población se encuentra actualmente sin acceso al aseguramiento en salud. En este contexto social, en 2004 se fundó en México el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), que pretende el desarrollo de la genómica aplicada a la salud de los mexicanos<sup>3</sup>.

Históricamente, el sistema de salud mexicano ha ido adaptándose a los avances de la ciencia y la tecnología; claro ejemplo es la producción de vacunas, que inició en 1905, que para 1990 hizo de México uno de los siete países autosuficientes en la producción de todos los biológicos de su propio Programa Nacional de Inmunizaciones<sup>4</sup>. México establece la biotecnología moderna como una herramienta de desarrollo sustentable, definiéndose como el diseño y creación de nuevos productos y servicio basados en el conocimiento de la biología molecular, la biología de sistemas y la ingeniería genética.

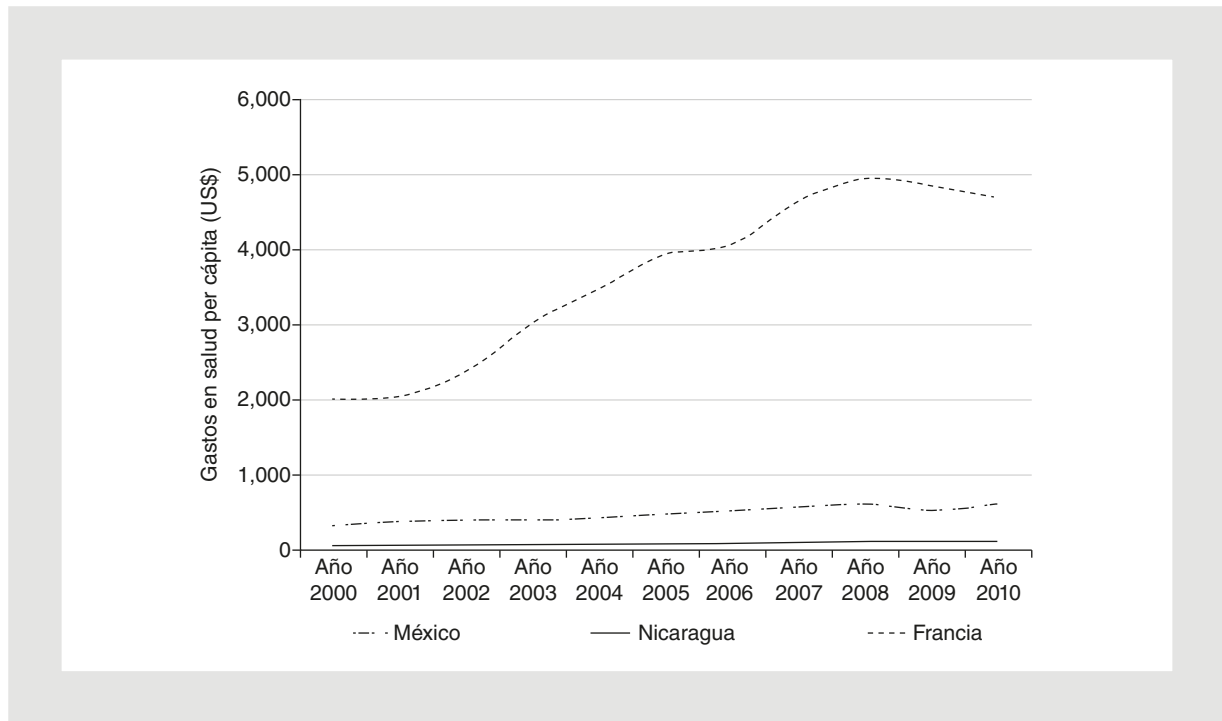
La biotecnología se aplica en las áreas de agricultura, farmacéutica, ciencias de los alimentos, energía, medioambiente y salud humana. Esta generación de aplicaciones comerciales ha generado nuevas áreas de la industria como la agrobiotecnología (desarrollo de variedades mejoradas de plantas y animales para consumo humano); la genómica (identificación de genes y su función en seres humanos, animales, microorganismos y plantas); la medicina genómica para el diagnóstico humano por biomarcadores (identificación de la ausencia o modificación de moléculas y/o proteínas específicas en procesos metabólicos humanos, procesos patológicos y de predicción de tratamientos); ingeniería biomédica en el desarrollo de nuevos dispositivos para tratamiento médico, ingeniería tisular para la reparación y asistencia en la curación de lesiones

en tejidos (basados en la organización biológica a nivel molecular, celular y de tejidos); infectología en el desarrollo de nuevas vacunas biosintéticas, la farmacogenómica (que es el descubrimiento de nuevos fármacos para tratamiento en enfermedades humanas); así como el diseño de grandes plataformas tecnológicas que permiten un mejor estudio de procesos genómicos complejos<sup>5,6</sup>. Estas áreas de investigación con promisorias aplicaciones industriales impactan de manera sustancial en la salud humana. Para países como el nuestro significan esencialmente dos cosas: certeza diagnóstica y terapéutica de las enfermedades basadas en el conocimiento de la biología del padecimiento por medio de perfiles genómicos e identificación de blancos terapéuticos, y una disminución de los gastos en la atención de la salud, dado que genera una economía basada en el conocimiento con nuevos bienes y servicios asociados al cuidado de la salud (Fig. 1).

Sin embargo, en el momento en que lleguemos a desarrollar una aplicación biotecnológica por medio de la genómica humana, muchas son las interrogantes sociales, éticas y jurídicas que se originan. En este artículo nos enfocaremos en la problemática del sistema de salud mexicano y la condiciones necesarias para el acceso equitativo de productos y servicios diseñados por la genómica.

### **La pobreza y equidad: el sistema de salud y sus retos actuales**

La equidad es inherente a toda idea, planeamiento y acción de política; es, por tanto, planteado como principio ético en salud pública, como indicador econométrico de acceso a los servicios de salud en una población, y es objetivo de las políticas económicas y políticas sociales<sup>7,8</sup>. Este término muchas veces es confundido con el término de igualdad, pero es distinto, pues tiene más bien que ver con lo justo, en el sentido de justicia como referida a una creación humana, una norma, una estructura social, por tanto, constituye un «valor social»<sup>8</sup>. Así, la equidad se constituye en un concepto multidimensional que abarca una justicia distributiva en oportunidades y de acceso a los servicios de salud, educación, empleo, en la distribución del consumo, la riqueza y el capital humano<sup>7</sup>. Dos pautas básicas del entendimiento de la equidad se dan en salud; primero, respecto a las condiciones de salud, lo que se busca es disminuir al mínimo posible las diferencias evitables e injustas, en donde las condiciones de salud de la población son indicadores visibles e incluso medibles de inequidad



**Figura 1.** Gasto en salud per cápita de Francia, México y Nicaragua 2000-2007 (adaptado de world Bank, disponible en: <http://data.worldbank.org/indicador/SH.XPD.PCAP/countries/latest?display=default>).

y/o desigualdad social; y segundo, respecto a los servicios de salud, la población debe recibir atención en función de la necesidad (equidad de acceso y uso) y contribuir en función de la capacidad de pago (equidad financiera), sumándose a ello la equidad distributiva de los recursos del Estado<sup>7,9</sup>. Así, entonces, en salud existen distintas formas de evaluar la equidad: equidad en cobertura, equidad en distribución de los recursos, equidad en el estado de salud, equidad financiera, equidad en el acceso a los servicios de salud y equidad en el uso de recursos<sup>8</sup>.

Vista la equidad por el lado del acceso, según información de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2012 (ENSANUT 2012), del total de consultas reportadas en el país la mayor parte, 61.1%, fueron proporcionadas por el sector público (incluyendo la seguridad social), en tanto que el sector privado aportó el 38.9% del total de consultas. En este mismo reporte, en el sector privado los consultorios médicos independientes ofertan el 58.5% del total de las consultas de este sector, y los consultorios que dependen de farmacias, los cuales ofrecen el 41.5% restante<sup>10</sup>. De los pacientes que no acceden en los servicios anteriores, la mayoría se encuentra en pobreza extrema, muchos de ellos no acuden a los servicios de salud sencillamente porque prefieren los métodos caseros (medicina tradicional) o porque sencillamente no tienen dinero suficiente para

pagar las tarifas de las consultas. Este ámbito se complica si analizamos a quienes acudieron a un servicio de salud y no tienen dinero para comprar las medicinas y seguir el tratamiento indicado.

Ahora bien, la salud de una población determina la situación de pobreza en la que se encuentra y determina su permanencia por tiempos prolongados, generando las llamadas trampas de pobreza, las cuales se definen como «la condición que se autoperpetúa cuando la economía –atrapada en un círculo vicioso– padece de un subdesarrollo persistente»<sup>11</sup>. Existen ciertas condiciones bajo las cuales es imposible que un país salga de la pobreza, y, a su vez, los obstáculos que impiden romper ese círculo vicioso pueden persistir indefinidamente. México, al estar en una situación de inversión social mínima, crecimiento acelerado de la población y deficientes niveles de producción, presenta distintos rendimientos de capital, determinando una economía de pobre industrialización con rendimiento decreciente. Los bajos niveles de salud y nutrición infantil en una población condicionan las trampas de la pobreza, traduciéndose en la baja capacidad de desarrollo intelectual y cognoscitivo de las personas, que cuando alcanzan la edad adulta afectarán a su productividad y su nivel de ingreso. Estos cambios, en el nivel de ingresos y educación de los padres, afectan a la salud y nutrición de los hijos, produciéndose el círculo vicioso que existe en la pobreza extrema<sup>8,11,12</sup>.

México se sitúa en una encrucijada relacionada con la salud poblacional y el bienestar social.

A esta situación descrita, se agrega que, para marzo de 2009, en el país se presentó el brote de una enfermedad respiratoria originada por un nuevo virus de la familia de influenza virus. Este nuevo virus en su estructura tenía variantes genéticas humanas, porcinas y aviares, todos correspondientes a los influenza virus (A/H1N1). Para abril de 2009, el virus se hizo presente en México, Canadá y EE.UU., principalmente, y en junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la situación como pandemia (nivel 6), dado que el virus se contagiaba de persona a persona en varias regiones del mundo; sin embargo, esto no implicó mayor gravedad en su virulencia. El primer brote en México fue controlado por medio de una política pública basada en aislamiento y no contacto entre personas, lo cual ayudó, en parte, a la resolución del mismo. Sin embargo, la vulnerabilidad de la salud humana hacia nuevos patógenos infecciosos, aunado a la pobreza anteriormente descrita, ejerce una mayor presión en un sistema de salud como el nuestro, por lo que se debe contar con un plan para su desarrollo en la respuesta a este tipo de problemática emergente<sup>13-15</sup>.

En los grupos más vulnerables existen patologías que actualmente se han logrado abatir y controlar en otros grupos sociales con mejor nivel de bienestar, fenómeno que aparece por una asimetría en el acceso, el financiamiento y la calidad con los que se prestan los servicios de salud. Algunas naciones desarrolladas han enfrentado este reto mediante la creación de seguros sociales universales y la inversión en desarrollo de tecnología aplicada a la salud, pero incluso los países más ricos han tenido dificultades para construir una base financiera sustentable. Son muy pocos los países en desarrollo que han podido responder de manera eficaz al reto de ofrecer servicios modernos de salud a todos sus ciudadanos<sup>16-19</sup>. Además, el gasto per cápita en salud en nuestro país es insuficiente. De acuerdo con datos del Banco Mundial, el gasto en México per cápita en salud aumentó de US\$ 327 en 2000 a US\$ 604 para 2010. Sin embargo a pesar de este aumento, el gasto en salud es insuficiente y se encuentra muy por debajo del gasto del precio interno bruto (PIB) que se destina a la salud en países desarrollados, como Francia, que, para el año 2010, presentaba un gasto per cápita en salud de US\$ 4,691 (Fig. 1).

Para tratar de solucionar esta problemática se diseñó una reforma estructural del sector salud para alcanzar un financiamiento justo. La reforma se convirtió en ley en 2003, y el 1.º de enero de 2004 entró en operación un

esquema de seguro universal denominado Sistema de Protección Social en Salud (Seguro Popular de Salud).

La reforma establece como directriz la cobertura universal, y acepta la necesidad concomitante de restringir el número de servicios cubiertos por el esquema de seguros. La universalidad satisface los ideales expresados en la Revolución, que creó al México moderno, mediante una inserción a la constitución mexicana que establece el cuidado de la salud como una garantía individual, hoy entendido como un derecho humano<sup>20,21</sup>. Adicionalmente, en el área de desarrollo social, destaca el programa Oportunidades<sup>1</sup>, que consiste en transferencias de efectivo condicionadas a la salud y asistencia escolar de los niños; es un programa ejemplar a nivel internacional, cuyas evaluaciones de impacto muestran efectos positivos sobre asistencia escolar, desnutrición y otros indicadores de bienestar. Entre sus retos está el asegurar la oferta y mejorar la calidad de sus servicios en una población dinámica. A pesar de estos esfuerzos innovadores, es mucho lo que falta por hacer en materia de salud; la ampliación de la pobreza y la tenacidad en la desigualdad siguen reflejándose en las condiciones de salud: la permanencia de daños pretransicionales (enfermedades infecciosas comunes, padecimientos relacionados con la mala nutrición y problemas asociados con la reproducción), sobre todo, en las poblaciones más pobres, con grandes brechas en las condiciones de salud, en el acceso y la planificación de recursos y servicios clínicoasistenciales.

En este escenario, las ciencias genómicas replantean el desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento a los problemas de salud más importantes. El desarrollo vertiginoso de estas ciencias ha recibido la atención a diferentes niveles; la OMS estableció un comité para evaluar el impacto de la aplicación de las ciencias genómicas en la salud<sup>22</sup>. Se concluyó que, como área biotecnológica emergente, para los países en vías de desarrollo, invertir en su desarrollo implica que a futuro se disminuya la brecha económica que se da con los países desarrollados. Así, se da la necesidad de diseñar políticas dirigidas al financiamiento de investigación en salud que contemplen las ciencias genómicas.

### **Una propuesta en investigación de salud: priorización equitativa y biotecnología genómica**

Un esquema de priorización en salud efectivo y justo está relacionado con una redistribución del gasto en salud y la universalización del acceso a la misma;

este cambio tiene que ser impactado con un aumento de la calidad técnica basada en evidencia científica y humanitaria del sistema de salud<sup>23,24</sup>. En este caso, el Estado, como órgano rector, debe mantener su interés y compromiso con la orientación y coordinación de los servicios de salud, donde cobran importancia la modernización en su organización y las formas de su financiamiento.

Se requiere establecer mecanismos que aseguren el incremento y la preservación de la salud con acciones dirigidas a grupos de población selectos, considerados de alto riesgo y de insuficiente capacidad para la autoprotección. La prioridad de las acciones preventivas constituye una opción que apoya la equidad en tanto supone la posibilidad de abatir la patología evitable para la totalidad de la población<sup>5,22</sup>. Como parte de esta nueva perspectiva en priorización en salud pública, es importante tomar en cuenta la generación de tecnología propia para el mejoramiento de la salud de los mexicanos. El desarrollo e investigación en ciencias genómicas permitirá eficientar los servicios de salud generando un nuevo paradigma de una medicina más preventiva y predictiva<sup>16,22</sup>.

La biotecnología genómica permitirá traducir los resultados de la investigación científica en servicios de salud. Es importante reconsiderar la pertinencia y diseño de programas de tamizaje neonatal genético y la generación de biobancos, poniendo énfasis en los principios de privacidad genética de los datos, dado que son materias de legislación íntimamente relacionadas con problemas de salud pública.

Sin embargo, en términos de equidad, ¿cuál sería el papel de la introducción de la biotecnología genómica en el desarrollo de un sistema de salud más equitativo? Al decir «los mexicanos», ¿nos referimos a toda la población o a un segmento social específico?, ¿a quienes gozan de un seguro médico privado o a quienes son derechohabientes de un seguro social? El tema del derecho al acceso de productos y servicios generados por las ciencias genómicas, como parte del derecho de protección a la salud pública en un planteamiento de una garantía social, se manifiesta como una de las implicaciones éticas y jurídicas más importantes en el derecho de la salud.

México inició la generación de evidencia de que la composición de la diversidad genética de su población se debe tomar como un determinante más para el desarrollo y establecimiento de programas para el control de las enfermedades de carácter multifactorial y complejo, tales como el cáncer, la obesidad y la respuesta inmune diferente a las enfermedades infecciosas.

El proyecto de la variación genómica de los mexicanos, así como otros proyectos de genómica poblacional, sustentan que en nuestra población existen diferencias genéticas regionales, lo cual implica que ciertas frecuencias de variantes genéticas asociadas a una enfermedad pudieran hacer que la prevalencia de la misma difiera regionalmente por su dependencia a una variabilidad genética no conocida<sup>25</sup>. Este primer esfuerzo contribuye al diseño de mejores estrategias encaminadas a caracterizar los factores genéticos subyacentes a las enfermedades comunes de los mexicanos; esto es solo un primer paso.

### **La genómica y salud pública, el reto social en biotecnología moderna en México**

En la transformación de un sistema de salud, la implementación y desarrollo de biotecnología genómica se contempla como una herramienta para dar respuestas innovadoras a los problemas de salud más que a la enfermedad, por lo cual, debemos empezar por entender la salud, más que como una noción médica, como un concepto social. El artículo 4.º de nuestra Constitución, desde el año 1983, consagra como garantía social el derecho a la protección de la salud. El ámbito de aplicación de ese derecho comprende, tanto a la población abierta como a los requerimientos específicos que plantean las características sociodemográficas de diversos grupos sociales. La Constitución política de los Estados Unidos Mexicanos fue pionera al velar por que la actitud gubernamental no se constriña solo a las obligaciones de no hacer por parte del Estado, como es el caso de las garantías individuales, sino que se dispone que los diversos órganos de gobierno tengan la obligación de generar las condiciones necesarias para que la protección de la salud adquiera efectividad<sup>21</sup>.

La salud es uno de los valores fundamentales e intrínsecos del individuo, pero también lo es de la colectividad; sin una comunidad sana es difícil planear un desarrollo social sustentable. La necesidad de proteger la salud individual y colectiva es de tal magnitud e importancia que, junto con la educación, se consideran indicadores de desarrollo social sustentable. Es importante señalar la diferencia entre atención médica y salud pública, ya que mientras la primera se entiende como las acciones encaminadas a tratar la enfermedad, evitar complicaciones y prolongar la vida, la segunda se refiere a la administración de los servicios médicos y promoción de la salud a nivel poblacional.

Con la secuenciación completa del genoma humano, los estados se enfrentan ante una situación donde deben revalorar el concepto de salud pública, pues tienen ahora que considerar dentro de esta un vínculo indisoluble entre los aspectos preventivos y curativos.

El Estado cuenta entonces con una herramienta de gran valor, pues a través de la biotecnología genómica puede mejorar la salud de sus gobernados, y mediante la vinculación que existe entre la salud y el bienestar de la población mejorar la distribución del ingreso, el empleo y el incremento de la productividad y de la producción. Una vez que comience a dar frutos la investigación en estas áreas y sus resultados puedan ser aplicados a la prevención y predicción tangible en las personas, el gran reto del Estado es entonces incluirla como componente de las prestaciones agrupadas bajo su sistema de seguridad social universal, es decir, que esta forme parte integrante del Sistema Nacional de Salud.

Con la creación del INMEGEN, se constituyó un componente más del cual podrán gozar los ciudadanos como servicio de salud, y se involucra al primer componente en el sistema. Al ser este un organismo descentralizado de la Secretaría de Salud, los gobiernos de las entidades federativas deben también coordinarse dentro de este sistema para poder poner al alcance de sus habitantes los beneficios de la medicina genómica; y aunque algunos cuentan con convenios de colaboración, celebrados con el instituto de referencia, deben establecerse mecanismos de coordinación específicos para que dichos beneficios se puedan permear a lo largo de todo el país. Además, junto con el sector social, es importante incluir al sector privado, para tener un proceso de comercialización exitoso de los descubrimientos e inventos generados por la investigación en medicina genómica. Esta interacción permite una innovación en los productos y servicios de la medicina genómica aplicados a la salud, obteniendo patentes que puedan ser explotadas para generar recursos económicos, los cuales se utilizarán para reforzar la investigación en genómica y al mismo sistema de salud. La introducción del sector privado no significa la privatización de los productos y servicios de salud generados por la investigación.

Un punto de partida es establecer la diferencia conceptual entre colaboración público-privada y privatización, mientras que en la primera el proceso se dirige más a aumentar la competencia, el número de servicios, la disponibilidad, la calidad y la eficiencia de los servicios de atención; la segunda se enmarca en la

venta de propiedades del Estado y al aumento de la productividad de las empresas<sup>9</sup>. Surge luego la pregunta de si, dentro de la estrategia de impulsar a la genómica, debe también darse prioridad a los núcleos rurales y urbanos más desprotegidos, ya que, al tratarse de una medicina de tipo predictiva, sus beneficios serán requeridos por todos los niveles sociales. Además, cuando tenemos un virus que presenta una rápida transmisión, como se observó en el comportamiento del influenzavirus A/H1N1, la respuesta inmediata, donde hubo principalmente una colaboración a nivel internacional y un reforzamiento de la interacción de las diferentes estructuras del sistema de salud a nivel local, generó la resolución exitosa del primer brote en 2009. El desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas capaces de detectar de manera rápida el agente patógeno son una de las áreas emergentes donde la biotecnología moderna por medio del análisis genómico facilitaría la tipificación y subtipificación de agentes patógenos, como en el caso de este virus, suplementando los actuales métodos diagnósticos basados en técnicas de reacción en cadena de la polimerasa. Esto último puede ser un ejemplo de cómo la biotecnología haría más eficaz la respuesta a problemas emergentes.

## **Conclusiones**

En esta brecha entre la ciencias genómicas, la biotecnología y la salud pública consideramos que la equidad en los servicios y el acceso a los beneficios de la medicina genómica son un reto ético y legal mayúsculo al que se enfrentará el Estado: una vez que se obtengan resultados tangibles de la investigación, y se generen servicios preventivos como nuevas vacunas recombinantes o pruebas genéticas, la población o algunos sectores (sin excepción de edad, género, estrato social) podrán tener acceso a estos. Los cambios políticos estructurales deben dirigir los recursos económicos de atención de la salud a sectores vulnerables, y sus objetivos a largo plazo deben subsanar el sistema de salud mexicano. Consecuentemente, la primera necesidad es establecer marcos jurídicos adecuados para el desarrollo de una agenda de investigación que contemple las necesidades propias del país, abordando la problemática de la salud desde las diferentes perspectivas para su estudio (biomédica, clínica, epidemiológica y psicosocial).

Esto es indicativo de que la mayoría de los resultados de la investigación en genómica deben estar enfocados al tratamiento de enfermedades crónicas



prevalentes, para que necesariamente sean utilizadas solo en las personas con «propensión a» o «con signos y síntomas de la enfermedad», con el fin de medir la susceptibilidad genómica antes del establecimiento de las mismas en la población mexicana. Establecer una nueva política sanitaria en la actualidad no se puede conjeturar ontológica y deontológicamente si no se basa en evidencia científica. México, desde que entró en la era genómica, a corto y largo plazo, tendrá que diseñar políticas que tomen el conocimiento generado por estas ciencias y utilizarlo para una mejor protección de la salud. Sin embargo, esto no será posible si no existe una política que facilite la inversión y el desarrollo científico y biotecnológico, por medio de financiamiento para el desarrollo científico, acorde con sus objetivos y el tiempo necesario para su implementación.

El trabajo para lograr que los beneficios de la genómica lleguen a todos los mexicanos no podrá lograrse sin una coordinación Estado-Federación impecable. Se debe seguir el marco programático establecido en la Ley General de Salud, en el sentido de que sea el ejecutivo federal quien promueva y programe las acciones de implementación, y por su parte los gobiernos de las entidades federativas lleven a cabo las acciones concretas en el paradigma del mejoramiento en calidad, atención y cobertura de los servicios de salud, a través de sus instituciones de salud y las instituciones de seguridad social.

Aspectos de tipo práctico son las cuestiones que, a corto y mediano plazo, tendrán más repercusiones éticas y jurídicas, pues se debe contar con una estrategia clara de garantizar el derecho social a la protección a la salud desde la perspectiva de la universalización de los servicios de salud basados en genómica y otras nuevas biotecnologías que podrán ser ejercidas por el ciudadano común.

En un país con una desigualdad económica tan marcada como el nuestro, el principio ético de equidad en el acceso a los beneficios de la medicina genómica debe ser tratado como un tema prioritario. La integración de todos los sectores que componen el Sistema Nacional de Salud será clave en lograr disminuir esa brecha y evitar que esta continúe avanzando. En la actual política mexicana, la equidad, y no solo en el acceso a los servicios de salud, se constituye un tema obligado, tanto para la acción del gobierno, pero no como algo lírico o enunciativo en los planes y programas que se propongan, sino que debe tenerse presente en toda acción de política económica y de política social.

## Agradecimientos

Agradecemos a Julio Frenk Mora (*Harvard School of Public Health*), por sus enriquecedoras opiniones y aportaciones al tema central del manuscrito.

## Bibliografía

1. Comisión Mexicana de Macroeconomía y Salud. Macroeconomía y Salud. Invertir en salud para el desarrollo económico. México: Colección Biblioteca de la Salud, Fondo de Cultura Económica; 2006.
2. Frenk J. La salud de la población. Hacia una nueva salud pública. 3.<sup>a</sup> ed. México: Fondo de Cultura Económica, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología; 2003.
3. Congreso de la Unión. Reformas a la Ley General de los Institutos Nacionales de Salud. Diario Oficial de la Federación el 20 de julio de 2004. México. Consultado el 29 de abril de 2010 en <http://www.cddhcu.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/51.pdf>.
4. Santos JI. El Programa Nacional de Vacunación: Orgullo de México. Rev Fac Med UNAM. 2002;45:142-53.
5. European Commission. Report from the Commission to the European Parliament, the Council, the Committee of the Regions and the European Economic and Social Committee. Life sciences and biotechnology – A strategy for Europe. 3<sup>rd</sup> progress report and future orientations. Brussels: European Commission; 2005.
6. United Nations. The Convention on Biological Diversity (Article 2. Use of Terms) 1992. Retrieved on February 6;2008. Consultado el 29 de abril de 2010 en <http://www.cbd.int/convention/convention.shtml>.
7. Frenk J, Knaul F, Gómez-Dantés O, González-Pier E. Fair financing and universal social protection. The Structural Reform of the Mexican Health System. México: Secretaría de Salud; 2004.
8. Hernández-Peña P, Zapata O, Leyva R, Lozano R. Equidad y salud: necesidades de investigación para la formulación de una política social. Salud Pública Méx. 1991;33:9-17.
9. Knaul M, Nigenda G. Caleidoscopio de la salud, de la investigación a las políticas, y de las políticas a la acción. México: Fundación Mexicana para la Salud; 2003.
10. Instituto Nacional de Salud Pública, Informe de la Encuestas Nacional de Salud y Nutrición 2012. Consultado el 17 de abril de 2013 en <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>.
11. Walton M, López-Acevedo G. Poverty in Mexico: an assessment of conditions, trends and government strategy. World Bank; 2004.
12. Consejo Nacional para la Evaluación de la Política Social. Informe de la Evaluación de la Política de Desarrollo Social 2008. México, 2009.
13. Miller M, Viboud C, Balinska M, Simonsen L. The signature features of Influenza – Pandemics implications for policy. N Engl J Med. 2009;360:2595-8.
14. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin Influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med. 2009;360:2605-15.
15. Pérez-Padilla R, INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med. 2009;361:680-9.
16. Jiménez-Sánchez G. Developing a platform for genomic medicine in Mexico. Science. 2003;300:295-6.
17. Organización Panamericana de la Salud. Perfil de sistema de servicios de salud México. Programa de organización y gestión de sistemas y servicios de salud. División de desarrollo de sistemas y servicios de salud. 2.<sup>a</sup> ed. México: Organización Panamericana de la Salud; 2002.
18. World Health Organization. The World Health Report 2000 – Health systems: improving performance. Geneva: World Health Organization; 2000.
19. World Health Organization. The World Health Report 2006 – Working together for health. Geneva: World Health Organization; 2006.
20. Fineberg H. Reforma de salud en México: un trabajo que avanza. Salud Pública Méx. 2007;49(1):10-1.
21. Moctezuma-Barragán G. Derechos de los usuarios de los servicios de salud. 2.<sup>a</sup> ed. Cámara de diputados, LVIII legislatura. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2001.
22. World Health Organization. Genomics and world health /Report of the Advisory Committee on Health Research. Geneva: World Health Organization. Advisory Committee on Health Research; 2002.
23. Martínez-Salgado C, Leal G. Epidemiological transition: model or illusion? A look at the problem of health in Mexico. Social Science & Medicine. 2003;57:539-50.
24. Schramm FR, Kottow M. Principios bioéticos en salud pública: limitaciones y propuestas. Cad Saúde Pública. 2001;17(4):949-56.
25. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. Proc Natl Acad Sci. 2009;106(21):8611-6.

## La Academia Nacional de Medicina de México (1836-1912)

Martha Eugenia Rodríguez Pérez\*

Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.

### Resumen

Se presenta una síntesis de la evolución de la Academia Nacional de Medicina de México, empezando por sus antecedentes, en 1836, cuando se crea una primera Academia, hasta llegar al año 1912, cuando el organismo en cuestión es reconocido como institución oficial y órgano consultivo del Gobierno Federal. Las diferentes etapas por las que va pasando la Academia advierten del dinamismo de la corporación, la actividad y la energía de sus integrantes, que en conjunto fueron construyendo la medicina nacional, a la vez que luchaban por el reconocimiento y consolidación de la Academia que sustentaba sus investigaciones.

**PALABRAS CLAVE:** Academia Nacional de Medicina de México. Medicina del siglo XIX. México.

### Abstract

The article presents a summary of the development of the National Academy of Medicine of Mexico since its beginnings in 1836, when the first Academy was created, until 1912 when the organization became an official institution and an advisory authority for the Federal Government. The different stages that the Academy has gone through show the dynamism of the corporation and the activity and energy of its members. As a whole, they advanced medicine in the country at the same time as the Academy fought for the recognition, consolidation, and support of its research. (Gac Med Mex. 2013;149:569-75)

**Corresponding autor:** Martha Eugenia Rodríguez Pérez, martha.eugenia.rp@gmail.com

**KEY WORDS:** National Academy of Medicine of Mexico. Medicine in the 19th Century. Mexico.

## Introducción

Desde el primer tercio del siglo XIX la comunidad médica de la capital mexicana hace explícita la necesidad de agruparse profesionalmente, de ahí la conformación de la primera Academia de Medicina de México en 1836. A esta le siguieron otras de breve duración hasta llegar al año 1864, fecha en que se conforma la Comisión Científica, Literaria y Artística de México, de la que se desprende una sección médica que empezó a trabajar con firmeza y perseverancia, sumando esfuerzos, en una primera etapa, de médicos franceses y mexicanos. Ulteriormente correspondió a estos últimos trabajar por la corporación que

fue adquiriendo diversas denominaciones hasta alcanzar la que ostenta actualmente. La inicial Sección Médica se transformó a partir de 1865 en la Sociedad Médica de México, más tarde en la Academia de Medicina de México y finalmente en la Academia Nacional de Medicina de México. Al trazar el devenir de la corporación, se subrayan los hechos más relevantes que permitieron alcanzar su consolidación y el reconocimiento gubernamental de 1912, constituyéndose como un organismo médico de alto prestigio, no solo por el valor de sus socios, sino también por las tareas de investigación y difusión en el ámbito médico y humanístico. Estos antecedentes, esbozados en las siguientes líneas, permiten comprender el origen y la trascendencia que la Academia Nacional de Medicina de México tiene al día de hoy.

### Correspondencia:

\*Martha Eugenia Rodríguez Pérez

Brasil, 33

Col. Centro Histórico, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06020, México D.F.

E-mail: martha.eugenia.rp@gmail.com

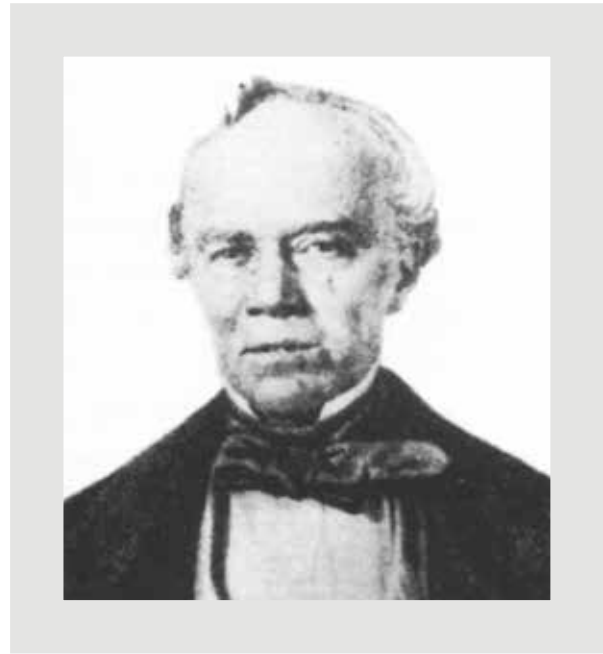
Fecha de recepción: 23-08-2013

Fecha de aceptación: 12-09-2013

## Origen y desarrollo de la Academia Nacional de Medicina

En el siglo XIX surgen nuevas formas de organización profesional. Al margen de las instituciones educativas, como la Escuela Nacional de Medicina; asistenciales, como los hospitales, entre ellos el de San Andrés, el de Jesús y el Juárez, y de investigación, que se instalan en el último tercio de la centuria que nos ocupa, como el Instituto Médico Nacional fundado en 1888 para estudiar los recursos terapéuticos del país, los estudiosos se reúnen por medio de sociedades y de academias. Las primeras se integran por individuos que se congregan con el fin de cumplir, mediante la mutua colaboración, los fines que se propongan; las academias conforman agrupaciones de científicos o de humanistas, establecidas con autoridad pública, académica y legal. El Dr. Luis Blaquière, uno de los fundadores de la Academia de Medicina de 1836, esclareció muy bien el concepto que tenía de una Academia: «¿Qué es, pues, una Academia de Medicina sino una consulta periódica de veinte, treinta o más médicos, sobre una numerosa colección de hechos, bien escogidos, bien relatados y sometidos a la discusión de cada uno, o a lo menos puestos en conocimiento de todos...? El objeto de una Academia de Medicina no es, pues, ni puede ser, en mi concepto, formar un cuerpo de doctrina, sino traer su tributo, su contingente a la ciencia, sea con el designio de confirmar la teoría, sea para dar a conocer hechos, procedimientos nuevos y útiles...»<sup>1</sup>.

El hecho de que en 1833 se reformara la educación en México, y para el caso de la medicina en particular se adoptara el modelo médico francés, que planteaba los estudios anatomoclínicos, donde lo más importante era la exploración directa del paciente, los síntomas y signos dejaban de ser la enfermedad en sí y las lesiones que se encontraban en el sujeto de estudio indicaban la existencia de la enfermedad, que podía corroborarse posteriormente en la autopsia, revela no solo un alineamiento hacia lo científico, lo que tenían que comprobar, sino también que en nuestro país existía una comunidad médica con anhelo de superación, pero no de manera autodidacta, sino institucional; por ello aprendían un idioma extranjero (en esa etapa el francés era la lengua de los cultos) y empezaron a agruparse, para intercambiar conocimientos, ideas y experiencias, ya fuera a través de las conversaciones que entablaban en las reuniones o por medio de las publicaciones que empezaban a transitar de un continente a otro.



**Figura 1.** Dr. Manuel Eulogio Carpio y Hernández (1791-1860), presidente de la primera Academia de Medicina de Méjico en 1836 y editor del periódico de la misma institución, profesor de Fisiología e Higiene en el Establecimiento de Ciencias Médicas.

Así, con el fin de profesionalizar su disciplina, la actual Academia Nacional de Medicina de México tiene sus antecedentes. En 1836 un grupo de médicos conforma la Academia de Medicina de Méjico, bajo la titularidad de Manuel Carpio, primero cirujano y después médico, profesor de fisiología e impulsor de la medicina moderna. La academia surge en un momento de efervescencia del saber médico, ya que tres años atrás se había fundado el Establecimiento de Ciencias Médicas, que reunía al reducido gremio médico, cuyos integrantes eran Casimiro Liceaga, Pedro Escobedo, Ignacio Erazo, Agustín Arellano, Pedro del Villar e Ignacio Torres Padilla, entre otros; este último también estaba gestando el organismo que se crearía pocos años después, el Consejo Superior de Salubridad en 1841. Para extender sus conocimientos, los académicos crearon el *Periódico de la Academia de Medicina de Méjico*, en seis volúmenes, que actualmente significan una valiosa fuente de información. Después de seis años de trabajo, la Academia se disuelve por dificultades económicas y políticas, mas no por desintereses profesionales, puesto que poco después, en 1844, el mismo gremio médico creó la Sociedad Filoiátrica de México, que les permitiría continuar intercambiando experiencias (Figs. 1 y 2).

Más tarde, en 1851, se conforma una segunda agrupación, la Academia de Medicina de Méjico, presidida



**Figura 2.** Ex convento y hospital de Betlemitas, sede de la primera Academia de Medicina de Méjico en 1836.

por Leopoldo Río de la Loza, médico, farmacéuta y especialista en química. El órgano publicitario fue el *Periódico de la Academia de Medicina de México*, cuyo único número salió en 1852. Unos años después, se publicó la *Unión Médica de México*. El hecho de que Río de la Loza ofreciera su casa para las reuniones de la Academia denota el interés del gremio médico por conocer las innovaciones y difundir lo propio. Sin embargo, después de siete años de reuniones, la Academia se extinguió<sup>2</sup> (Figs. 3 y 4).

Así, llegamos al año 1864, cuando se funda la Comisión Científica, Literaria y Artística de México. El día 19 de abril se reunió un grupo de personas en la Escuela de Minas de la capital mexicana con el fin de integrar la comisión, cuyo propósito consistía en estimular entre los artistas e intelectuales mexicanos el interés por la ciencia, las letras y las bellas artes para



**Figura 4.** La sede de la segunda Academia de Medicina de Méjico en 1851 fue el domicilio particular del Dr. Leopoldo Río de la Loza, ubicado en las calles de Guatemala y Lic. Verdad, en el centro de la ciudad de México.



**Figura 3.** Dr. Leopoldo Río de la Loza (1807-1876), presidente de la segunda Academia de Medicina de Méjico en 1851. En la Escuela Nacional de Medicina fue profesor de química médica, subdirector y director de 1868 a 1873.

estar al mismo nivel cultural que las naciones europeas<sup>3</sup>. Un segundo objetivo de la comisión radicaba en hacer difusión de México, dar a conocer su industria y comercio. El organizador de la asociación fue el coronel Dutrelain y, en segunda instancia, el mariscal Bazain, pertenecientes al ejército expedicionario de la intervención francesa (Fig. 5).

La Comisión Científica estuvo conformada por varias agrupaciones o secciones, entre ellas la sexta, denominada Ciencias Médicas, que se reunió por primera



**Figura 5.** Salón de Actos de la Escuela de Minas, sede de la Comisión Científica, Literaria y Artística de México en 1864.



**Figura 6.** El Dr. Carlos Alberto Ehrmann (1822-1871), originario de Alsacia (Francia), fue el titular de la Sección Médica de la Comisión Científica, Literaria y Artística de México en 1864. Dejó varios escritos en la Gaceta Médica de México.

vez en uno de los salones de la antigua Casa de Moneda, hoy Museo Nacional, el 30 de abril de 1864, precisamente cuando se instauraba el Segundo Imperio en México, encabezado por Maximiliano de Habsburgo. Dicha sección fue presidida por el médico militar francés Carlos Alberto Ehrmann (1822-1871), llegado a México con el ejército expedicionario en calidad de médico en jefe de sanidad de todo el ejército francés. Al caer el Imperio de Maximiliano tornó a Europa. Los miembros fundadores de la sección médica fueron 22: 10 mexicanos, 11 franceses y 1 italiano, como apunta Nicolás León<sup>4</sup>. Fueron los siguientes:

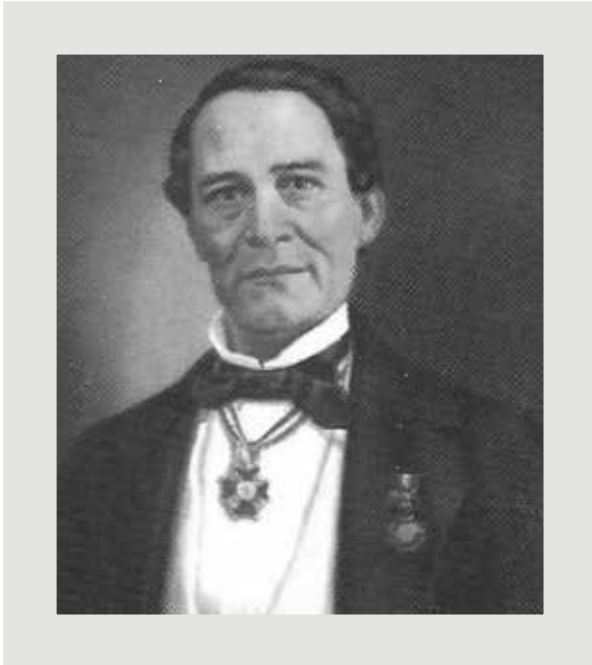
- Presidente: Carlos A. Ehrmann, médico en jefe.
- Primer vicepresidente: Miguel F. Jiménez, profesor de la Escuela Nacional de Medicina.
- Segundo vicepresidente: Julio Carlos Alberto Clement, Facultad de París.
- Primer secretario: Agustín Andrade, Facultad de París.
- Segundo secretario: Carlos Agustín Schulze, Facultad de París.
- Tesorero: Rafael Lucio, profesor de la Escuela Nacional de Medicina.
- Jacobo Benoit, farmacéutico en jefe.
- Eugenio Bergeyre, veterinario.
- Julio Claudel, mayor cirujano de primera clase.



**Figura 7.** Museo Nacional, ubicado en la calle de Moneda del Centro de la ciudad de México, sede de la Sección Médica de la Comisión Científica, 1864.

- León Coindet, mayor médico de primera clase.
- José Ignacio Durán, director de la Escuela Nacional de Medicina.
- Ignacio Erazo, profesor de la Escuela Nacional de Medicina.
- Luis Garrone, Facultad de Turín.
- Luis Hidalgo y Carpio, profesor de la Escuela Nacional de Medicina.
- Francisco J. Hounau, médico primero.
- Leguisten, veterinario.
- Merchier, mayor farmacéutico.
- Victoriano Montes de Oca, profesor y farmacéutico.
- Luis Muñoz, profesor de la Escuela Nacional de Medicina.
- Francisco Ortega, profesor de la Escuela Nacional de Medicina.
- Pirard, Facultad de París.
- José María Vértiz, profesor de la Escuela Nacional de Medicina (Figs. 6 y 7).

Las subsecciones de la Sección de Ciencias Médicas fueron cinco: 1) patología, 2) higiene, medicina legal y estadística médica, 3) medicina veterinaria, 4) materia médica y farmacología y 5) fisiología y antropología, integrándose cada quien al área que fuera de su interés. Tras múltiples reuniones semanales donde se comentaban trabajos orales y escritos sobre las enfermedades predominantes en el país, la comunidad médica decidió fundar una publicación para difundir sus actividades, la *Gaceta Médica de México, periódico de la sección médica de la comisión científica* cuyo primer número salió el 15 de septiembre de 1864, bajo la responsabilidad del Dr. Miguel Francisco Jiménez, famoso clínico que difundió el



**Figura 8.** Dr. Miguel Francisco Jiménez (1813-1876), presidente de la Sociedad Médica de México en 1865 y reelecto para los años 1866, 1870 y 1872.

procedimiento para realizar la evacuación del absceso ambiano hepático.

La Sección de Ciencias Médicas tuvo una efímera duración, ya que año y medio después, el 13 de diciembre de 1865, se independizó de la Comisión Científica, adoptando el nombre de Sociedad Médica de México<sup>5</sup>. Dicha sociedad estuvo integrada por 29 socios y presidida por el Dr. Jiménez (Fig. 8).

La Sociedad Médica de México se reunía, de acuerdo con las afirmaciones del Dr. Jiménez, para «buscar en el cambio de ideas y en las discusiones francas con nuestros amigos un complemento de gran precio para nuestros estudios (...) Confieso que casi nunca dejo de llevar de aquí una idea nueva (...) de ventajosa aplicación para la práctica». La sociedad significaba la reunión de un «puñado de hombres que solo anhelan por instruirse, por buscar en la experiencia y en la especial dedicación de otro, los documentos que ni el tiempo ni otras muchas circunstancias les permiten adquirir...»<sup>6</sup>.

En 1873, bajo la presidencia del Dr. Lauro María Jiménez, la Sociedad Médica de México cambió su denominación por la de Academia de Medicina de México, emprendiendo sus trabajos con gran entusiasmo e interés y alcanzando una firme consolidación, ya que en ese año tuvieron origen muchas de las normas que rigen hoy en día la Academia, entre ellas la elaboración de las actas y las necrologías.

Otro momento importante en la historia de nuestra institución es el año 1877, debido a que el 31 de mayo la Cámara de Diputados decreta que se adiciona una partida de \$5 000 para subvencionar la Academia de Medicina. El primer secretario de la Academia, el Dr. Juan J. Ramírez de Arellano, al presentar el informe anual, como dictaba el reglamento de la institución, expresaba a los socios: «A vuestra consideración dejo contemplar los inmensos beneficios que de aquí nos resultan; contábamos con obreros infatigables, amantes del progreso de la Medicina, pero carecíamos de los recursos necesarios para llevar adelante las conquistas científicas que soñábamos; hoy, gracias al Supremo Gobierno, ese inconveniente desaparece»<sup>7</sup>. Diez años después, en 1887, bajo la presidencia del Dr. José María Bandera, la Academia de Medicina obtuvo un logro más, ostentó el título de Nacional<sup>8</sup>, de ahí que al año siguiente el tomo 23 del órgano publicitario de la corporación quedara de la siguiente manera: *Gaceta Médica de México, periódico de la Academia Nacional de Medicina de México*.

El movimiento revolucionario de los primeros años del siglo XX afectó en todos los sentidos al país en general, y la Academia Nacional de Medicina no fue la excepción; sufrió inestabilidad y carencias materiales. Sin embargo, esos altibajos se vieron compensados en 1912 cuando, a solicitud de la Academia, el presidente de la República, Francisco I. Madero, declaró que a partir del 9 de enero de 1912 dicho organismo sería institución oficial y por decreto considerada órgano consultivo del Gobierno Federal, de acuerdo con la comunicación firmada por el ministro de Instrucción Pública, Miguel Díaz Lombardo, quien afirmaba: «Teniendo en cuenta que es ventajoso para el gobierno el contar con un equipo docto, a quien consultar en asuntos científicos de su competencia, ha tenido a bien declarar que dicha Academia es desde hoy institución oficial». Por su parte, el presidente de la corporación, el Dr. José Terrés, afirmó: «La Academia es, sin asomo de duda, una de las agrupaciones científicas mexicanas que más trabajan (...) se le pondrán problemas a cuya solución está comprometida a contribuir con ahínco y se le proporcionará campo en donde desplegar sus energías»<sup>9</sup>. El hecho citado significó para la Academia Nacional de Medicina no solo un reconocimiento nacional, sino también un compromiso y un estímulo para que sus integrantes siguieran cultivando la investigación científica, como en ese momento hacían Ángel Gaviño en bacteriología, Manuel Toussaint en anatomía patológica y Fernando Altamirano en farmacología, entre otros.

Tabla 1. Fechas relevantes en el devenir de la Academia Nacional de Medicina de México.

Institución	Fechas	Presidente	Sede	Publicación
Academia de Medicina de Méjico	Julio de 1836-1842	Manuel Carpio	Ex convento de Betlemitas	<i>Periódico de la Academia de Medicina de Méjico, seis tomos (1836-1843)</i>
Academia de Medicina de Méjico	30 de noviembre de 1851-1858	Leopoldo Río de la Loza	Domicilio particular del Dr. Río de la Loza (Guatemala y Lic. Verdad)	<i>Periódico de la Academia de Medicina de Méjico, un tomo (1852)</i> <i>La Unión Médica de México, órgano de la Academia de Medicina, dos tomos (1856-1858)</i>
Comisión Científica, Literaria y Artística de México (seis secciones)	15 de abril de 1864-finales de 1865	Coronel Dutrelain	Escuela de Minas	
Sección Médica (cinco subsecciones)	30 de abril de 1864-1865	Carlos Alberto Ehrmann	Museo Nacional (calle del Apartado, hoy Moneda # 13)	<i>Gaceta Médica de México, periódico de la Sección Médica de la Comisión Científica (1864)</i>
Sociedad Médica de México	13 de diciembre de 1865-1873	Miguel Francisco Jiménez	Escuela Nacional de Medicina	<i>Gaceta Médica de México, periódico de la Sociedad de Medicina</i>
Academia de Medicina de México	1873	Lauro María Jiménez Adquiere el nombre de Academia	Escuela Nacional de Medicina	<i>Gaceta Médica de México, periódico de la Academia de Medicina</i>
Academia de Medicina de México	1 de octubre de 1877	José María Reyes El Congreso de la Unión aprueba un subsidio anual de \$5,000.00	Escuela Nacional de Medicina	<i>Gaceta Médica, periódico de la Academia de Medicina de México</i>
Academia Nacional de Medicina de México	20 de abril de 1887	José María Bandera Nacional	Escuela Nacional de Medicina	<i>Gaceta Médica, periódico de la Academia de Medicina de México</i>
ANMM, órgano consultivo del Gobierno Federal	9 de enero de 1912	José Terrés Institución oficial	Escuela Nacional de Medicina	<i>Gaceta Médica de México, periódico de la Academia Nacional de Medicina de México</i>

## Conclusiones

Al cuestionarnos cuál fue la trascendencia de la Academia Nacional de Medicina en el siglo XIX afirmamos que los médicos tenían la necesidad de constituirse como agrupación para conocerse profesionalmente, ya que no había una institución como tal, solo escuelas y hospitales, pues los institutos de investigación se fundaron a partir de 1888, entre ellos el ya citado Instituto Médico Nacional y poco después, en 1899, el Instituto Patológico Nacional. Por otra parte, conforme avanzaba el siglo, los médicos se percataban de que las publicaciones que llegaban de Europa y se utilizaban como libros de texto eran sin duda

ilustrativas, pero solo describían la medicina europea; por tanto, correspondía a los propios mexicanos conocer su entorno médico sanitarista, así como esclarecer por qué hacían presencia tantas epidemias, que tras el surgimiento de la microbiología en algo se resolvieron. Se reunían por una necesidad de progreso personal y nacional, por un anhelo de instrucción, «por buscar en la experiencia del otro los documentos que ni el tiempo ni otras circunstancias les permiten adquirir»; por ello asistían a las sesiones de lecturas didácticas, con discusiones de elevada importancia, y se actualizaban respecto a las enfermedades que hacían presencia en su momento. Para estimular la investigación que podría resolver los problemas nacionales, la

Academia abría concursos que otorgaban premios, que en promedio oscilaban entre los 200.00 y los \$300.00, a los mejores trabajos sobre temas diversos: estadísticas (embarazos, enfermedades), conocimiento de alguna enfermedad en particular o proyectos terapéuticos, etc. De igual manera, organizaba comisiones para estudios muy particulares, como el del cólera, o sobre las propiedades medicinales de las aguas minerales de México. Por tanto, se puede concluir que la Academia en cuestión fue un espacio que fomentó la investigación, además del conocimiento, el diálogo y el mutuo enriquecimiento profesional. Asimismo, la *Gaceta Médica de México* advierte de los temas de mayor interés, donde el saber que fluye revela cuánto pesa la institución. En suma, la Academia Nacional de Medicina conformó un complejo programa de desarrollo nacional, de ahí que alcanzara el reconocimiento social, profesional y gubernamental, y por

ello mantiene el estandarte de los conocimientos médicos en México (Tabla 1).

## Bibliografía

1. Somolinos Palencia J. La Academia Nacional de Medicina. Su función a través del tiempo. GMM. 1979;115:387-90.
2. Somolinos Palencia J. Las casas de la Academia. Antecedentes históricos. GMM. 1982;118:403-14.
3. Dr. Ehrmann y Dr. Jiménez, Prospecto. GMM. 1864;I:1-2.
4. León N. Crónica médica. GMM. 1914;IX:295-301.
5. Gaceta Médica de México, periódico de la Sociedad de Medicina, México. Imprenta de J. M. Andrade, n.º 1.
6. Fernández del Castillo F. Algunos datos históricos de la Academia Nacional de Medicina. En: Antología de escritos histórico médicos. Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina, Facultad de Medicina, UNAM, 1978, I: 590-604.
7. De Arellano JJR. Reseña de los trabajos de la Academia de Medicina en su año económico, 1876-1877. GMM. 1877;XII:374-9.
8. Fernández del Castillo F. Algunos datos históricos de la Academia Nacional de Medicina. En: Antología de escritos histórico médicos. Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina, Facultad de Medicina, UNAM, 1978, I: 590-604.
9. Terrés J. Sesión extraordinaria que la Academia N. de Medicina de México celebró la noche del 6 de marzo de 1912. GMM. 1912;VII:105-12.



# Tendencias de mortalidad y años potenciales de vida perdidos por cáncer de próstata en los 32 estados y en las 7 regiones socioeconómicas de México en el periodo 2000-2010

Juan Jesús Sánchez-Barriga\*

Dirección de Investigación Operativa en Epidemiología. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud

## Resumen

**Objetivo:** Se determinó la tendencia de la mortalidad por cáncer de próstata (CP) y los años potenciales de vida perdidos (APVP) por entidad federativa y región socioeconómica en el periodo 2000-2010. **Métodos:** Del Sistema Nacional de Información de la Secretaría de Salud, se obtuvieron los registros de mortalidad por CP en el periodo 2000-2010. Esta información es generada por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), y tiene su origen en los certificados de defunción emitidos en el país. Se identificaron los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades décima revisión (CIE-10), que corresponden a la causa básica de defunción por CP. Se calcularon las tasas de mortalidad a nivel nacional, por entidad federativa, y por región socioeconómica, también se calcularon las tasas de APVP por entidad federativa y región socioeconómica. Las siete regiones socioeconómicas de México son un producto del INEGI y agrupan a las 31 entidades federativas y la Ciudad de México, de acuerdo con indicadores que están relacionados con el bienestar como son educación, ocupación, salud, vivienda y empleo. **Resultados:** En los años 2000-2010 las tasas crudas de mortalidad por 100,000 hombres se incrementaron de 7.8 a 9.8. Las entidades y región socioeconómica que presentaron las mayores tasas de mortalidad por CP fueron Sinaloa, Sonora, Baja California Sur, Nayarit, Colima, las regiones 6 y 3. Los estados y regiones que presentaron las mayores tasas de APVP por CP fueron Aguascalientes, Nuevo León, Campeche, Baja California Sur, Durango, las regiones 6, 5, 3, 1 y 2. **Conclusiones:** En los años 2000-2010 las tasas crudas de mortalidad por 100,000 hombres se incrementaron de 7.8 a 9.8. Las entidades y región socioeconómica que presentaron las mayores tasas de mortalidad fueron Sinaloa, Sonora, Baja California Sur, Nayarit, Colima, las regiones 6 y 3.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de próstata. Mortalidad. APVP. Factores socioeconómicos. México.

## Abstract

**Objective:** To determine trends of mortality from prostate cancer (PC) and years of potential life lost (YPLL) by federative entity and by socioeconomic region in the period 2000-2010. **Methods:** Records of mortality associated with PC 2000-2010 were obtained from the National Information System of the Secretariat of Health. This information is generated by the National Institute of Statistics and Geography through death certificates issued throughout the country. International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision, codes corresponding to the basic cause of death from PC were identified. Rates of mortality nationwide, by state, and by socioeconomic region were calculated. Rates of YPLL were calculated by federative entity and by socioeconomic region. The seven socioeconomic regions were elaborated by the National Institute of Statistics and Geography and include the 31 states and Mexico City according to indicators that are related to well-being such as education, occupation, health, housing, and employment. **Results:** Raw mortality rates per 100,000 inhabitants who died from PC increased from 7.8 to 9.8 between 2000-2010. The states and socioeconomic regions with

### Correspondencia:

\*Juan Jesús Sánchez-Barriga  
Dirección de Investigación Operativa en Epidemiología  
Dirección General de Epidemiología  
Secretaría de Salud  
Francisco de P. Miranda, 177, 3.º  
Col. Unidad Lomas de Plateros, Del. Álvaro Obregón,  
C.P. 01480 México, D.F.  
E-mail: jsanchez@dgepi.salud.gob.mx

Fecha de recepción: 12-04-2013

Fecha de aceptación: 24-06-2013

*the higher rates of mortality from PC were Sinaloa, Sonora, Baja California Sur, Nayarit, Colima and regions 6 and 3. The state and socioeconomic regions with higher rate of APVP from PC were Aguascalientes, Nuevo León, Campeche, Baja California Sur, Durango and regions 6, 5, 3, 1 and 2. **Conclusions:** Raw mortality rates per 100,000 inhabitants who died from PC increased from 7.8 to 9.8 between 2000-2010. The states and socioeconomic region with the higher mortality rates were Sinaloa, Sonora, Baja California Sur, Nayarit, Colima and regions 6 and 3. Mexico. (Gac Med Mex. 2013;149:576-85)*

**Corresponding autor:** Juan Jesús Sánchez-Barriga, jsanchez@dgepi.salud.gob.mx

**KEY WORD:** Prostate cancer. Mortality. YPLL. Socioeconomic factors. Mexico.

## Antecedentes

A nivel mundial el CP es la segunda causa de muerte en hombres después del cáncer de pulmón, y en general el quinto cáncer más común. En el año 2008 se presentaron en el mundo 899,102 casos y una tasa de incidencia ajustada por edad de 27.9/100,000 hombres<sup>1</sup>.

Tres cuartas partes de los casos registrados por CP ocurren en países desarrollados (644, 000 casos). En EE.UU. el CP es la causa principal de cáncer en el hombre después del cáncer de piel. La Sociedad Americana del Cáncer estimó que, en 2013, 238,590 hombres serán diagnosticados con CP y 29,720 morirán por esta causa<sup>2,3</sup>.

Las tasas mayores de mortalidad por CP se observan en Australia/Nueva Zelanda (104.2/100,000). Las tasas de incidencia más baja de CP se observan en Asia central y sur con una tasa estimada de 4.1/100,000<sup>1</sup>.

En el periodo 1993-2003 se observó que la morbilidad por CP en Latinoamérica tiene una tendencia hacia el incremento. Mientras que las tasas de mortalidad han variado en esta región, se ha observado un incremento de la mortalidad en Brasil, Colombia y Ecuador, y un decremento en Argentina, Costa Rica y Chile<sup>4</sup>.

En México, el CP es un problema de salud pública, ya que actualmente es la causa principal de cáncer en hombres (tasa de mortalidad de 9.5/100,000 hombres en 2008), y en segundo lugar se encuentra el tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón (tasa de mortalidad de 8.4/100,000 hombres en 2008); al año se detectan 6,500 nuevos casos de CP, y las tendencias de mortalidad en general por este cáncer se han incrementado. En los años 1970-1974 se identificó una tasa de mortalidad por CP de 5.5/100,000 habitantes, y en el periodo de 1995-1999 fue de 12.2/100,000 individuos<sup>5,6</sup>.

En México no hay estudios que investiguen las tendencias de mortalidad y los años potenciales de vida perdidos por CP por estado y región socioeconómica, por lo que podría ser útil realizar un análisis de la mortalidad y de las tasas de APVP por cáncer de próstata por estado y región socioeconómica en los años 2000-2010.

Los objetivos del estudio fueron determinar las tendencias de mortalidad a nivel nacional, por estado y región socioeconómica, y determinar las tasas de APVP por CP por estado y región socioeconómica en el periodo 2000-2010.

## Métodos

Del Sistema Nacional de Información de la Secretaría de Salud se obtuvieron los registros de mortalidad por CP en el periodo 2000-2010; esta información es generada por el INEGI, y tiene su origen en los certificados de defunción emitidos en el país<sup>7</sup>. Se incluyeron al estudio todos los registros de mortalidad en que la causa básica de muerte fue por CP, por lo que se identificaron los códigos de la CIE-10 que corresponden a la causa básica de la defunción por CP (C61)<sup>8</sup>.

Se obtuvieron las tasas de mortalidad a nivel nacional crudas y ajustadas por edad<sup>9</sup> por 100,000 hombres, tomando como población estándar a la población mundial<sup>10</sup>; también se obtuvieron las tasas de mortalidad ajustadas por edad por 100,000 hombres de cada estado y de cada una de las siete regiones socioeconómicas establecidas por el INEGI (Tabla 1). La población que se utilizó para el ajuste de tasas fue la población nacional, estimada por el Consejo Nacional de Población para los años 2000-2010<sup>11</sup>, también se determinaron las tasas de APVP ajustadas por edad por el método directo<sup>12,13</sup> de cada estado de residencia y de cada una de las siete regiones socioeconómicas. Para el cálculo de las tasas de APVP se utilizaron

Tabla 1. Regiones socioeconómicas de México

Región socioeconómica	Entidades federativas
1	Chiapas, Guerrero, Oaxaca
2	Campeche, Hidalgo, Puebla, San Luis Potosí, Tabasco, Veracruz
3	Durango, Guanajuato, Michoacán, Tlaxcala, Zacatecas
4	Colima, México, Morelos, Nayarit, Querétaro, Quintana Roo, Sinaloa, Yucatán
5	Baja California, Baja California Sur, Chihuahua, Sonora, Tamaulipas
6	Aguascalientes, Coahuila, Jalisco, Nuevo León
7	Ciudad de México

Adaptado de Instituto Nacional de Estadística y Geografía.

grupos de edad quinquenales; los límites de edad que se utilizaron para el cálculo fueron: límite inferior de 1 año, y como límite superior 70 años. Se consideraron 70 años como límite superior porque la esperanza de vida al nacer en hombres en México en el año actual es de 71.7 años<sup>14</sup>, sin embargo, por requerimientos del programa informático se consideraron 70 años. La población que se utilizó para el ajuste de tasas fue la población nacional<sup>11</sup>.

Las siete regiones socioeconómicas de México son un producto del INEGI, en el cual se presentan las diferencias observadas en las condiciones económicas y sociales de la población de México bajo la óptica del XII Censo General de Población y Vivienda. En las siete regiones socioeconómicas se agrupa a 31 entidades federativas y la Ciudad de México de acuerdo con indicadores que están relacionados con el bienestar, como son educación, ocupación, salud, vivienda y empleo. Los estados clasificados en una misma región tienen en promedio características similares, es decir, son homogéneos, mientras que las regiones son diferentes entre sí. En la región 7 se encuentran los estados que, respecto al total de indicadores considerados, presentan la situación más favorable; por el contrario, la región 1 se compone de los estados que presentan la situación menos favorable.

La metodología que se utilizó para establecer las regiones tuvo como objeto formar estratos con mínima varianza buscando agrupar a los elementos que más se parecieran entre sí o que estén más cercanos, siguiendo un criterio de similitud establecido y que a su vez permita diferenciar una región de otra. Entre las técnicas utilizadas se encuentra las distancias de Mahalanobis, y una combinación entre el análisis factorial y el algoritmo de las k-medias<sup>15</sup>.

Se manejaron los registros en el programa informático ACCESS 2003. Para el cálculo de las tasas de mortalidad y las tasas de APVP se utilizó el programa Epidat versión 3.1.

## Resultados

En el periodo de estudio de 2000-2010 murieron en México 51,389 individuos por CP, en el año 2000 se observaron 3,885 muertes por este padecimiento, y en el año 2010, 5,411. La tasa cruda de mortalidad durante el periodo de estudio se incrementó de 7.8 a 9.8/100,000 hombres (Fig. 1).

El cáncer de próstata se incrementó de forma importante con la edad; en el grupo de edad comprendido entre los 50-54 años se observaron 694 muertes (1.3%), mientras que en el grupo 75-79 años se presentaron 10,143 (19.7%) muertes, y a partir del grupo de edad de 80-84 la mortalidad comenzó a disminuir con 9,877 (19.2%) (Fig. 2). Se presentaron 48,780 muertes por CP en los individuos  $\geq$  60 años, lo que equivale al 94.9% del total de la mortalidad durante el periodo de estudio.

En el periodo 2000-2010 la tendencia de las tasas de mortalidad ajustadas por grupos de edad en los estados fue hacia el incremento. No hubo un estado que durante el periodo de estudio presentara la mayor mortalidad por cáncer de próstata (Tabla 2). En los años 2000, 2004 y 2005 Sinaloa presentó la mayor mortalidad, con una tasa de 11.2 (intervalo de confianza [IC] 95%: 9.4-12.9), 11 (IC 95%: 9.3-12.7) y 11.3 (IC 95%: 9.6-13), respectivamente; en el año 2001 fue Sonora con 11.3 (IC 95%: 9.3-13.2), en el año 2002, 2003 y 2010 Baja California Sur con 12.8 (IC 95%: 7.6-17.9), 13.1 (IC 95%: 7.8-18.3) y 13.5

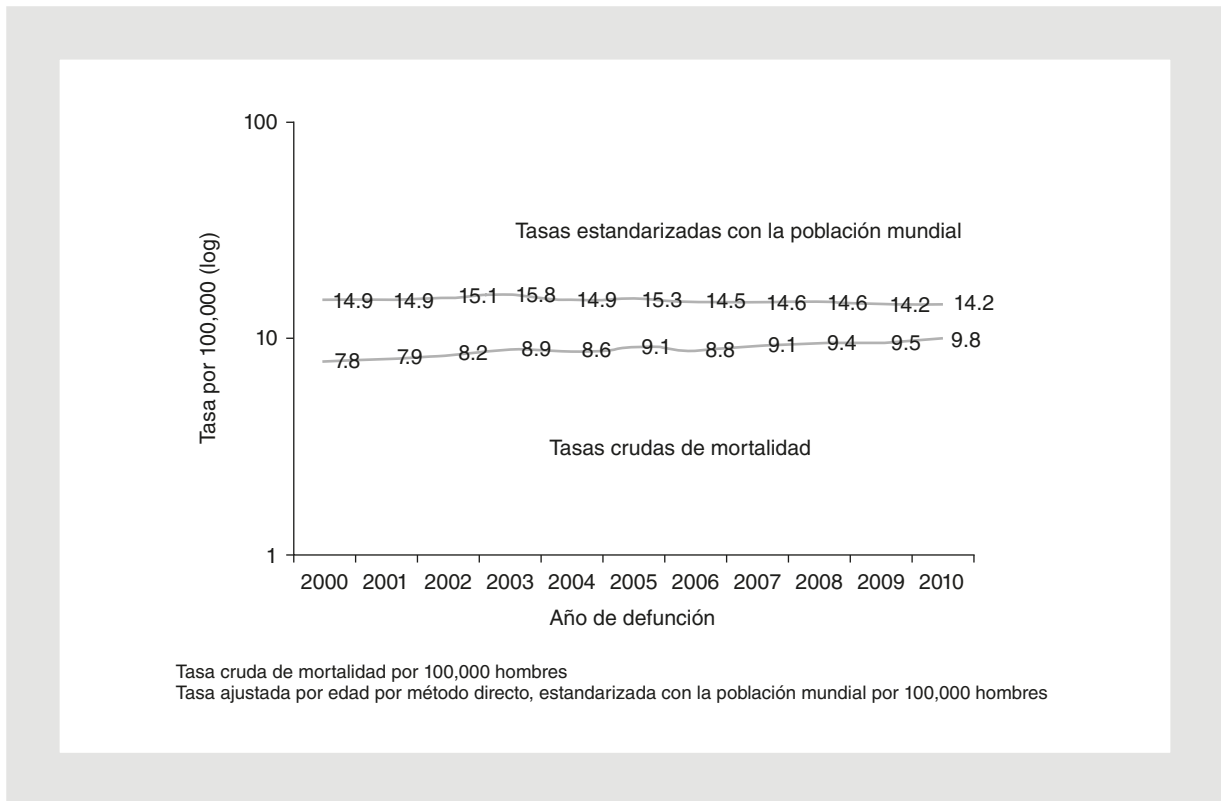


Figura 1. Mortalidad por cáncer de próstata. México 2000-2010.

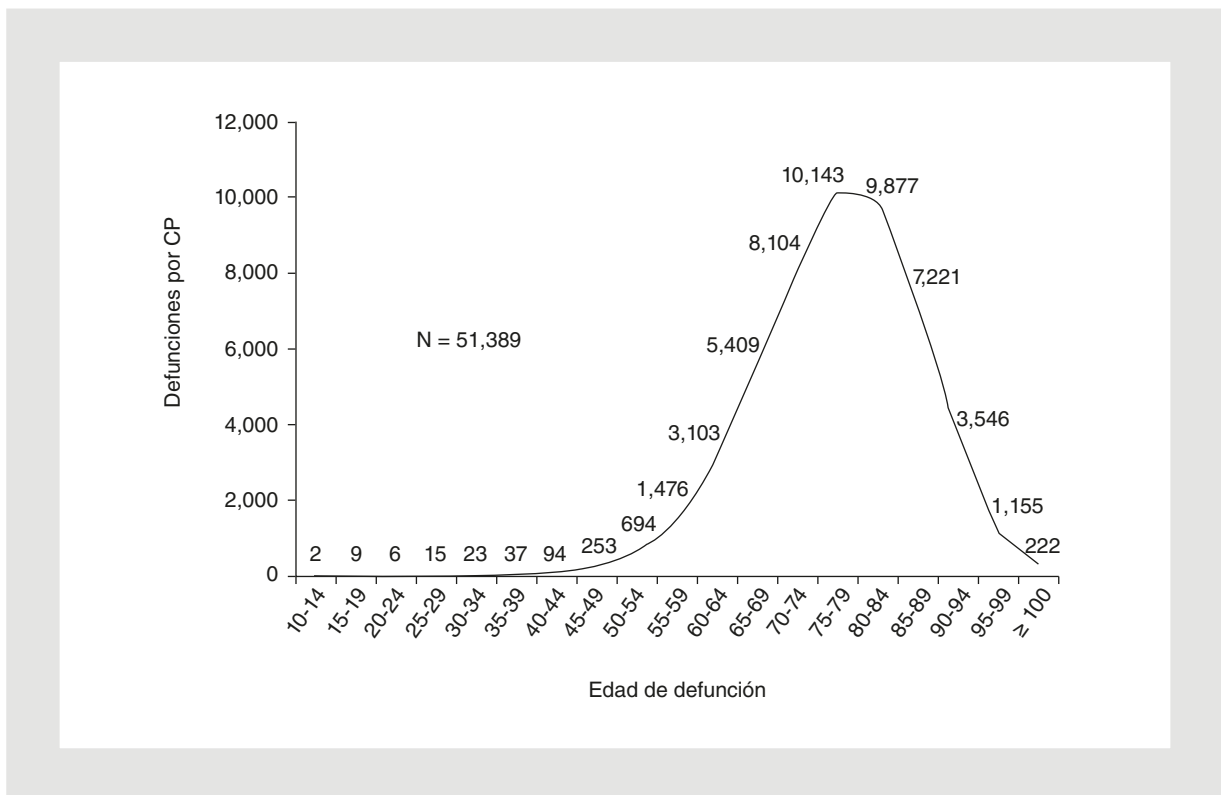


Figura 2. Mortalidad por cáncer de próstata por grupo quinquenal de edad. México 2000-2010.

(IC 95%: 8.7-18.3); en los años 2006, 2007 y 2009 Nayarit con una tasa de mortalidad de 12.9 (IC 95%: 10-15.8), 13.2 (IC 95%: 10.3-16) y 14.7 (IC 95%: 11.6-17.8), respectivamente, y en 2008 Colima con 14.1 (IC 95%: 10-18.2) (Tabla 2).

Los estados que presentaron la menor mortalidad en el periodo de estudio por CP fueron Tlaxcala (año 2000), Oaxaca (2001, 2010), Quintana Roo (2002, 2003, 2006, 2008, 2009), México (2007) y Yucatán (2004, 2005) (Tabla 2). En el año 2000 Tlaxcala presentó la menor mortalidad con una tasa de 3.7 (IC 95%: 2-5-3); en 2001 y 2010 Oaxaca con 5.4 (IC 95%: 4.4-6.4) y 6.5 (IC 95%: 5.5-7.6), respectivamente; en los años 2002, 2003, 2006, 2008 y 2009 Quintana Roo con 4.6 (IC 95%: 1.7-7.5); 4.7 (IC 95%: 1.7-7.7); 5.7 (IC 95%: 2.9-8.4); 4.9 (IC 95%: 2.4-7.5) y 5.9 (IC 95%: 3.3-8.5), respectivamente; en el año 2007 México con 6.4 (IC 95%: 5.8-7.1); y en los años 2004 y 2005 Yucatán con 5.7 (IC 95%: 4.2-7.2) y 5.9 (IC 95%: 4.4-7.4), respectivamente (Tabla 2).

En el periodo de estudio, en las regiones socioeconómicas 6 (2000, 2001, 2003-2009) y 3 (2002, 2010) se presentaron las tasas mayores de mortalidad por cáncer de próstata. La tasa de mortalidad en la región 6 en 2000 y 2009 fue de 9 (IC 95%: 8.3-9.6) y 10.6 (IC 95%: 9.9-11.4), respectivamente. Para la región 3, en los años 2002 y 2010 la mortalidad fue de 9.1 (IC 95%: 8.4-9.9) y 11.2 (IC 95%: 10.4-12), respectivamente (Tabla 3).

En las regiones socioeconómicas 1 (2000-2004, 2006 y 2010) y 4 (2005, 2007-2009) se presentaron las menores tasas de mortalidad. En los años 2000 y 2010 la tasa de mortalidad para la región 1 fue de 6.3 (IC 95%: 5.6-7) y 8.5 (IC 95%: 7.8-9.3), respectivamente. En los años 2005 y 2009 la tasa de mortalidad para la región 4 fue de 8.2 (IC 95%: 7.6-8.7) y 8.7 (IC 95%: 8.2-9.3), respectivamente (Tabla 3).

En general, durante el periodo de estudio las tasas de APVP se incrementaron en 22 estados, en nueve disminuyeron y en uno no hubo cambio, considerando los años 2000 y 2010 (Tabla 4), mientras que en cinco regiones socioeconómicas se incrementaron y en dos disminuyeron (Tabla 5).

En el periodo 2000-2010 los estados que presentaron las mayores tasas de APVP por 100,000 hombres fueron Aguascalientes en los años 2000, 2003 y 2008 con 40.9, 32.8 y 24.1, respectivamente; en 2001 Nuevo León con 22.7; en 2002, 2005 y 2009 Campeche con 31.6, 33, 29.4, respectivamente; en 2004 y 2010 Baja California Sur con 34.1 y 30.9, respectivamente; y Durango en 2006 con 26.3 (Tabla 4).

Las regiones socioeconómicas que presentaron las mayores tasas de APVP por 100,000 hombres en los años 2000, 2001, 2006 fue la región 6 con 17.1, 16.3, 16.6, respectivamente; en 2002 y 2008 la región 5 con 16.3 y 18.7, respectivamente; en 2003, 2009 y 2010 la región 3 con 17.5, 17.1 y 17.2, respectivamente; en 2004 y 2007 la región 1 con 17.9 y 20.6, respectivamente; y en 2005 la región 2 con 16.7 (Tabla 5).

## Discusión

El CP se ha incrementado de forma importante en las últimas tres décadas en México. En el periodo de 1980-1995 se observó un incremento de la tasa cruda de mortalidad de 3.16 a 6.75/100,000 hombres<sup>16</sup>. En este estudio identificamos en el año 2000 una tasa cruda de mortalidad de 7.8/100,000 hombres, y en 2010 de 9.8 (Fig. 1). A nivel mundial existe una amplia variación en las tendencias de mortalidad por CP. En un estudio que se llevó a cabo a nivel internacional se analizaron los datos de incidencia y mortalidad del año 2008 por CP de los cinco continentes del mundo, y se identificó que, de 53 países estudiados, en 16 se observó un incremento de la mortalidad por CP, 27 presentaron un decremento y en 10 la mortalidad permaneció estable. Las variaciones en la mortalidad por CP están relacionadas principalmente con las prácticas de detección, tratamiento, estilos de vida y factores genéticos<sup>4</sup>.

La edad es un factor de riesgo establecido para CP, el cual se incrementa con la edad más rápidamente que otro tipo de cáncer debido a mutaciones. El desarrollo del CP depende de la actividad del receptor de andrógeno, el cual funciona como oncogén<sup>17</sup>. En este trabajo se observó que la mortalidad por CP se incrementó de forma significativa con la edad, alcanzando la mayor mortalidad en el grupo de 75-79 años (Fig. 2). Los individuos que murieron por CP en el 94.9% fueron  $\geq 60$  años.

Durante el periodo de estudio los estados que presentaron la mayor mortalidad por CP fueron Sinaloa, Sonora, Baja California Sur, Nayarit y Colima (Tabla 2). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012), estos estados corresponden a la región norte del país, excepto Colima y Nayarit, que corresponden a la región centro. En la ENSANUT 2012 se observó que la región norte del país presentó el mayor número de hombres obesos (índice de masa corporal [IMC]  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) con 37.2%, posteriormente la región centro con 30.3%, luego la Ciudad de México con 33.9%, y finalmente la región sur con 31.6%<sup>18</sup>. La obesidad podría estar influyendo en el incremento en la mortalidad por CP en estos

Tabla 2. Tasas de mortalidad ajustadas por edad e IC 95% por estado de residencia de individuos que murieron por cáncer de próstata. México 2000-2010

Entidad federativa	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Agascalientes	6.4 (4-8.8)	8.9 (6-11.7)	10.8 (7.7-13.9)	11 (7.8-14.2)	9.5 (6.6-12.4)	9.8 (6.8-12.7)	11.1 (8-14.1)	10.1 (7.2-12.9)	11.5 (8.4-14.6)	14.2 (10.7-17.6)	9.2 (6.4-11.9)
Baja California	8.5 (6.7-10.2)	6.5 (5-8.1)	8.1 (6.4-9.8)	8.3 (6.6-10)	8.4 (6.8-10.1)	8.7 (6.9-10.4)	7.3 (5.7-8.8)	8.1 (6.6-9.7)	9.6 (7.9-11.3)	7.9 (6.4-9.4)	8.7 (7.1-10.3)
Baja California Sur	8.8 (4.5-13.2)	8.2 (4-12.3)	12.8 (7.6-17.9)	13.1 (7.8-18.3)	10.4 (5.9-14.8)	10.6 (6.1-15.2)	12.3 (7.6-17.1)	8.1 (4.3-11.8)	10.5 (6.1-14.8)	13.7 (8.8-18.7)	13.5 (8.7-18.3)
Campeche	7.2 (4.3-10.2)	5.9 (3.2-8.5)	11.9 (8.2-15.7)	12.2 (8.4-16)	9 (5.8-12.3)	9.3 (6-12.6)	7.8 (4.9-10.8)	7.9 (5-10.8)	7.8 (4.8-10.7)	8.6 (5.5-11.6)	13.2 (9.4-16.9)
Coahuila	8.7 (7-10.4)	7.9 (6.3-9.5)	8.1 (6.5-9.7)	8.3 (6.7-10)	8.2 (6.6-9.8)	8.4 (6.8-10.1)	10.2 (8.4-11.9)	8.4 (6.8-10)	8.7 (7.1-10.4)	8 (6.5-9.6)	8.5 (6.9-10.1)
Colima	10.5 (6.8-14.2)	7.4 (4.3-10.4)	12.3 (8.4-16.2)	12.6 (8.6-16.6)	8.1 (4.9-11.3)	8.4 (5.1-11.6)	12 (8.2-15.8)	10.3 (6.9-13.8)	14.1 (10-18.2)	9.6 (6.2-13)	10.5 (7-14)
Chiapas	7.2 (5.8-8.6)	8.6 (7.1-10.1)	8.2 (6.7-9.7)	8.4 (6.9-9.9)	10.3 (8.7-11.9)	10.6 (8.9-12.3)	8.9 (7.5-10.4)	11.7 (10-13.3)	11.1 (9.5-12.8)	10.7 (9.1-12.3)	11 (9.4-12.6)
Chihuahua	11 (9.3-12.7)	9.9 (8.3-11.5)	9.7 (8.2-11.3)	10 (8.4-11.6)	9.1 (7.6-10.5)	9.3 (7.8-10.8)	10.1 (8.6-11.6)	9.5 (8.1-10.9)	9.3 (7.9-10.8)	10.1 (8.6-11.6)	11.2 (9.6-12.7)
Distrito Federal	8.1 (7.4-8.9)	8 (7.3-8.8)	8.4 (7.7-9.2)	8.6 (7.9-9.4)	8.5 (7.8-9.3)	8.8 (8-9.6)	8.9 (8.1-9.7)	8.2 (7.5-9)	9.1 (8.3-9.9)	9.3 (8.5-10.1)	9 (8.2-9.8)
Durango	6.9 (5-8.7)	10 (7.8-12.3)	7 (5.2-8.9)	7.2 (5.3-9.1)	8.6 (6.5-10.6)	8.8 (6.7-10.9)	10.7 (8.5-13)	8.6 (6.6-10.5)	8.8 (6.8-10.8)	11.1 (8.8-13.4)	9 (7-11.1)
Guanajuato	7.6 (6.4-8.7)	8.2 (7-9.3)	9 (7.8-10.3)	9.3 (8-10.5)	9.1 (7.9-10.3)	9.3 (8.1-10.6)	8.7 (7.5-9.9)	9.4 (8.2-10.6)	10.4 (9.1-11.7)	10.7 (9.3-12)	11.6 (10.2-12.9)
Guerrero	5.7 (4.6-6.9)	6.8 (5.5-8)	5.6 (4.5-6.8)	5.8 (4.6-6.9)	7.4 (6.1-8.8)	7.6 (6.3-9)	6.8 (5.5-8)	7 (5.7-8.3)	8.9 (7.5-10.3)	9 (7.6-10.4)	8.7 (7.3-10.1)
Hidalgo	6.5 (5-7.9)	7.5 (5.9-9)	6.7 (5.3-8.2)	6.9 (5.4-8.4)	6.9 (5.4-8.4)	7.1 (5.6-8.6)	8.6 (6.9-10.2)	8.2 (6.6-9.7)	9.8 (8.1-11.5)	8 (6.4-9.5)	10 (8.2-11.7)
Jalisco	9.8 (8.8-10.8)	8.9 (8-9.9)	10.5 (9.4-11.5)	10.7 (9.7-11.8)	10 (9-11.1)	10.3 (9.3-11.4)	11.4 (10.3-12.4)	11.9 (10.9-13)	11.5 (10.4-12.6)	12.1 (11-13.2)	12.5 (11.4-13.6)
México	5.8 (5.1-6.4)	6.6 (6-7.3)	6.5 (5.9-7.2)	6.7 (6-7.4)	7.4 (6.7-8.1)	7.6 (6.8-8.3)	7 (6.4-7.7)	6.4 (5.8-7.1)	7.4 (6.7-8.1)	7.5 (6.9-8.2)	7.7 (7-8.4)
Michoacán	9.1 (7.8-10.3)	9.7 (8.5-11)	9.8 (8.5-11.1)	10.1 (8.8-11.4)	9.1 (7.9-10.3)	9.3 (8.1-10.6)	9.2 (7.9-10.4)	9.7 (8.5-10.9)	11.6 (10.2-12.9)	11.7 (10.3-13)	12.6 (11.2-14)

(Continúa)

Tabla 2. Tasas de mortalidad ajustadas por edad e IC 95% por estado de residencia de individuos que murieron por cáncer de próstata. México 2000-2010 (continuación)

Entidad federativa	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Morelos	6.4 (4.8-8.1)	7 (5.3-8.8)	8.2 (6.3-10)	8.4 (6.5-10.3)	9.3 (7.3-11.2)	9.5 (7.5-11.6)	6.6 (5-8.3)	8.7 (6.9-10.6)	9.1 (7.2-10.9)	8.5 (6.6-10.3)	9.1 (7.2-11)
Nayarit	10.3 (7.7-12.9)	8.8 (6.4-11.2)	11.3 (8.6-14)	11.6 (8.8-14.4)	10.5 (7.9-13.1)	10.8 (8.1-13.5)	12.9 (10-15.8)	13.2 (10.3-16)	13.2 (10.3-16.1)	14.7 (11.6-17.8)	11.9 (9.2-14.7)
Nuevo León	8 (6.8-9.3)	8.7 (7.4-10)	6.2 (5.1-7.3)	6.4 (5.3-7.5)	7.9 (6.6-9.1)	8.1 (6.8-9.3)	8.4 (7.1-9.6)	9.1 (7.8-10.3)	9.9 (8.6-11.2)	9 (7.7-10.2)	8.9 (7.7-10.2)
Oaxaca	6.1 (5-7.2)	5.4 (4.4-6.4)	5.5 (4.5-6.5)	5.6 (4.6-6.7)	7.1 (5.9-8.2)	7.3 (6.1-8.4)	6.7 (5.5-7.8)	7.3 (6.1-8.4)	6.7 (5.6-7.8)	7.4 (6.3-8.6)	6.5 (5.5-7.6)
Puebla	6 (5.1-6.9)	5.8 (4.9-6.8)	6.3 (5.3-7.2)	6.4 (5.5-7.4)	7.8 (6.8-8.9)	8 (7-9.1)	6.9 (5.9-7.9)	6.8 (5.8-7.7)	7.7 (6.7-8.8)	7.3 (6.3-8.3)	7.6 (6.6-8.6)
Querétaro	6.4 (4.4-8.4)	7.9 (5.7-10.2)	9.1 (6.8-11.5)	9.4 (6.9-11.8)	7 (5-9.1)	7.2 (5.1-9.3)	10.1 (7.6-12.5)	7.5 (5.5-9.6)	8.4 (6.3-10.6)	8.9 (6.7-11.2)	10.4 (8-12.8)
Quintana Roo	7.6 (3.9-11.4)	5.9 (2.6-9.2)	4.6 (1.7-7.5)	4.7 (1.7-7.7)	8.3 (4.7-11.9)	8.5 (4.8-12.2)	5.7 (2.9-8.4)	9.8 (6.1-13.5)	4.9 (2.4-7.5)	5.9 (3.3-8.5)	10.8 (7.1-14.5)
San Luis Potosí	8.1 (6.5-9.7)	9.4 (7.7-11.1)	6.6 (5.2-8.1)	6.8 (5.4-8.3)	10.6 (8.9-12.4)	10.9 (9.1-12.8)	8.2 (6.6-9.7)	9.9 (8.2-11.5)	9.9 (8.2-11.7)	9.7 (8-11.4)	9.6 (7.9-11.2)
Sinaloa	11.2 (9.4-12.9)	8.4 (6.9-9.9)	10.1 (8.5-11.7)	10.3 (8.7-12)	11 (9.3-12.7)	11.3 (9.6-13.1)	9.6 (8-11.1)	10 (8.4-11.5)	11.7 (10-13.4)	10.6 (8.9-12.2)	11.1 (9.4-12.7)
Sonora	8.8 (7.1-10.6)	11.3 (9.3-13.2)	10 (8.2-11.8)	10.3 (8.4-12.1)	10.4 (8.6-12.2)	10.7 (8.8-12.5)	11.1 (9.2-12.9)	11.3 (9.5-13.1)	10.2 (8.5-11.9)	11.1 (9.3-12.9)	12.6 (10.7-14.5)
Tabasco	9.3 (7.1-11.4)	9.2 (7.1-11.4)	9.6 (7.5-11.8)	9.9 (7.6-12.1)	10.3 (8.1-12.6)	10.6 (8.3-12.9)	12.4 (10-14.9)	11.4 (9.1-13.6)	11.6 (9.3-13.8)	9.3 (7.3-11.3)	12.9 (10.5-15.3)
Tamaulipas	6.2 (4.9-7.4)	6.5 (5.2-7.8)	7.7 (6.3-9.1)	7.9 (6.5-9.3)	8 (6.6-9.4)	8.2 (6.8-9.6)	8.3 (6.9-9.7)	9.2 (7.7-10.6)	9.7 (8.2-11.2)	8.9 (7.4-10.3)	9.7 (8.2-11.2)
Tlaxcala	3.7 (2-5.3)	5.6 (3.5-7.7)	8.1 (5.6-10.6)	8.3 (5.8-10.9)	7.2 (4.9-9.6)	7.4 (5-9.8)	7.1 (4.8-9.4)	7.6 (5.2-9.9)	6.8 (4.6-9.1)	8.8 (6.3-11.4)	6.6 (4.4-8.8)
Veracruz	8.1 (7.2-9)	8.9 (8-9.8)	9 (8.1-9.9)	9.2 (8.3-10.2)	8.9 (8-9.9)	9.2 (8.2-10.1)	9.1 (8.2-10)	9.8 (8.8-10.7)	9.7 (8.8-10.7)	9.9 (8.9-10.9)	10.2 (9.2-11.1)
Yucatán	5.9 (4.4-7.4)	6.2 (4.6-7.8)	7.1 (5.4-8.7)	7.2 (5.5-9)	5.7 (4.2-7.2)	5.9 (4.4-7.4)	7.1 (5.5-8.8)	6.9 (5.3-8.5)	6.4 (4.8-8)	10.6 (8.6-12.6)	9 (7.1-10.8)
Zacatecas	10.3 (8.1-12.5)	7.9 (5.9-9.8)	10.2 (8-12.3)	10.4 (8.2-12.7)	8.1 (6.1-10)	8.3 (6.3-10.3)	11.7 (9.4-14)	10 (7.8-12.1)	10.7 (8.5-13)	10.1 (7.9-12.3)	11.5 (9.1-13.8)

Tasa por 100,000 hombres ajustadas por el método directo usando como población estándar la población nacional.

Tabla 3. Tasas de mortalidad ajustadas por edad e IC 95% por región socioeconómica de individuos que murieron por cáncer de próstata. México 2000-2010

Región	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
1	6.3 (5.6-7)	6.7 (6-7.4)	6.3 (5.6-7)	8 (7.2-8.7)	8.1 (7.3-8.9)	8.7 (7.9-9.4)	7.3 (6.6-8.1)	8.7 (7.9-9.5)	8.7 (7.9-9.5)	8.9 (8.1-9.7)	8.5 (7.8-9.3)
2	7.4 (6.9-7.9)	7.9 (7.4-8.5)	7.9 (7.3-8.4)	8.5 (8-9.1)	8.7 (8.1-9.3)	9.3 (8.7-9.9)	8.5 (8-9.1)	9.1 (8.5-9.7)	9.3 (8.7-9.9)	8.9 (8.3-9.4)	9.7 (9.1-10.3)
3	8.1 (7.4-8.7)	8.7 (8-9.4)	9.1 (8.4-9.9)	9.4 (8.6-10.1)	8.8 (8.1-9.5)	8.9 (8.2-9.6)	9.4 (8.6-10.1)	9.6 (8.9-10.3)	10.4 (9.6-11.1)	10.8 (10.1-11.6)	11.2 (10.4-12)
4	7.1 (6.6-7.6)	7.1 (6.6-7.6)	7.8 (7.3-8.3)	8.3 (7.8-8.9)	8.1 (7.5-8.6)	8.2 (7.6-8.7)	8 (7.4-8.5)	8 (7.5-8.5)	8.5 (8-9.1)	8.7 (8.2-9.3)	8.9 (8.3-9.4)
5	8.6 (7.8-9.4)	8.6 (7.8-9.3)	9 (8.2-9.8)	9.4 (8.6-10.2)	9 (8.2-9.8)	8.9 (8.1-9.7)	9.3 (8.6-10.1)	9.7 (8.9-10.5)	9.7 (8.9-10.4)	9.7 (8.9-10.4)	10.7 (9.9-11.5)
6	9 (8.3-9.6)	8.7 (8-9.4)	9 (8.3-9.7)	9.7 (9-10.4)	9.1 (8.4-9.8)	10.8 (10.1-11.6)	10.3 (9.6-11)	10.7 (10-11.5)	10.7 (9.9-11.4)	10.6 (9.9-11.4)	10.6 (9.9-11.3)
7	8.1 (7.4-8.9)	8 (7.3-8.8)	8.4 (7.7-9.2)	9.1 (8.3-9.9)	8.5 (7.8-9.3)	8.9 (8.1-9.7)	8.9 (8.1-9.7)	8.5 (7.7-9.2)	9.1 (8.3-9.9)	9.3 (8.5-10.1)	9 (8.2-9.8)

Tasa por 100,000 hombres ajustadas por el método directo usando como población estándar la población nacional.

estados<sup>19</sup>, ya que se ha sugerido que la obesidad podría estar relacionada con el CP al producir una alteración en la síntesis o metabolismo de las hormonas masculinas<sup>20</sup>.

En otros estudios realizados en México también se ha observado una alta mortalidad por CP en los estados del norte como del centro del país, como son Baja California Sur (razón de mortalidad estandarizada [RME]: 183.2; IC 95%: 158.3-208.1), Sonora (RME: 139.6; IC 95%: 131.3-148), Sinaloa (RME: 121.9; IC 95%: 114.6-129.2) y Colima (RME: 151.8; IC 95%: 132.7-170.8)<sup>16</sup>.

Los estados que integran las regiones 7 y 6 tienen la situación socioeconómica más favorable de México (Tabla 1). En el periodo de estudio la región que presentó la mayor mortalidad por CP fue la región 6, excepto en los años 2002 y 2010 (Tabla 3). En otros estudios se ha observado que los individuos de nivel socioeconómico bajo, en relación con los de nivel socioeconómico alto, presentan mayor riesgo de morir por CP. Rapiti<sup>21</sup> observó una *hazard ratio* 2 (IC 95%: 1.5-2.6) de morir por CP en los individuos de nivel socioeconómico bajo por CP, debido a que reciben menos tratamientos invasivos, tienen un deficiente diagnóstico o retraso en el diagnóstico. La diferencia en los resultados en ambos estudios se debe a que los niveles socioeconómicos fueron definidos con criterios diferentes. En este estudio se definió por región socioeconómica, y en el citado fue de forma individual. Sin embargo, cuando se analiza la incidencia y la mortalidad por CP a nivel mundial se observa la mayor morbimortalidad por esta enfermedad en las áreas con mayores recursos económicos. Se considera que el incremento de la morbimortalidad en las áreas del mundo con mayores recursos económicos se debe al incremento en la detección del CP, los niveles altos de obesidad, la occidentalización de la dieta y la vida sedentaria<sup>4</sup>.

La región socioeconómica 6 está integrada por Aguascalientes, Coahuila, Jalisco y Nuevo León (Tabla 1). De acuerdo con la ENSANUT 2012, Coahuila y Nuevo León corresponden a la región norte, Aguascalientes y Jalisco a la región centro. En las regiones norte y centro la prevalencia de obesidad es alta, y podría estar influyendo en la mayor mortalidad por CP<sup>22</sup>.

El indicador APVP es una de las medidas del impacto relativo de varias enfermedades y problemas de salud en la sociedad que ilustran sobre las pérdidas que sufre la sociedad como consecuencia de la muerte de personas jóvenes o de fallecimientos prematuros. Se considera que una muerte es prematura cuando ocurre antes de cierta edad predeterminada, que corresponde, por ejemplo, a la esperanza de vida al nacer en la población estudiada<sup>13</sup>.



**Tabla 4. Tasas de años potenciales de vida perdidos ajustadas por edad por estado de residencia de individuos que murieron por cáncer de próstata. México 2000-2010**

Entidad	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Aguascalientes	40.9	11.6	17.8	32.8	21.9	14.3	25.8	12.7	24.1	25.3	7.1
Baja California	18.7	10.2	17.0	19.3	15.8	13.1	11.0	9.2	18.9	17.9	18.2
Baja California Sur	4.3	14.1	14.6	7.4	34.1	29.9	25.3	12.3	11.3	15.0	30.9
Campeche	8.8	13.2	31.6	10.6	14.7	33.0	15.6	6.5	5.6	29.4	17.4
Coahuila	18.9	15.3	13.2	10.6	15.6	23.4	21.1	14.5	10.9	12.3	10.7
Colima	31.3	13.9	21.9	12.6	5.4	15.3	14.9	28.2	7.3	7.2	8.5
Chiapas	11.7	13.7	10.8	16.2	22.0	11.1	10.6	24.0	15.0	15.8	12.3
Chihuahua	14.4	15.7	15.1	13.8	13.0	14.2	20.1	19.7	17.3	13.5	16.0
Distrito Federal	14.9	15.2	14.1	14.1	11.6	11.9	13.4	12.7	16.8	16.9	15.3
Durango	13.8	22.0	11.6	28.9	29.9	26.5	26.3	9.1	15.4	19.5	19.6
Guanajuato	13.3	10.9	18.0	18.0	21.9	16.4	18.6	14.0	16.6	15.3	15.4
Guerrero	10.9	15.9	12.6	8.0	14.7	13.9	9.7	17.7	11.8	16.8	11.9
Hidalgo	13.4	12.8	14.1	12.7	17.2	19.9	13.5	13.8	13.8	12.4	17.9
Jalisco	15.4	13.7	15.0	15.9	14.3	14.0	15.6	16.1	15.9	15.7	19.4
México	13.4	12.8	12.9	15.6	12.5	10.9	12.2	12.1	15.2	11.4	10.2
Michoacán	9.5	12.3	11.4	13.6	14.2	11.5	12.7	13.2	17.9	16.6	19.2
Morelos	9.4	8.1	12.0	6.2	13.0	16.0	10.4	6.6	6.5	9.8	17.8
Nayarit	13.5	7.2	14.9	20.6	16.2	18.8	13.5	21.1	13.2	15.1	15.8
Nuevo León	13.2	22.7	9.0	11.7	14.2	14.8	13.6	14.5	14.1	16.8	12.7
Oaxaca	11.2	4.1	8.5	12.2	16.4	12.2	12.7	19.3	13.8	10.3	10.0
Puebla	8.3	8.3	11.9	12.3	15.7	9.6	8.7	12.5	16.5	17.4	9.3
Querétaro	8.4	18.5	16.9	13.9	8.5	20.5	10.0	13.5	9.8	7.5	12.2
Quintana Roo	13.3	4.6	2.5	18.6	28.6	2.4	12.3	9.8	2.6	11.6	8.4
San Luis Potosí	11.8	15.0	16.2	8.5	15.0	24.0	15.7	17.7	18.3	10.0	16.1
Sinaloa	21.9	15.7	19.9	22.3	14.3	21.5	17.8	14.5	20.2	16.1	18.3
Sonora	15.6	12.9	16.4	11.0	13.6	15.2	14.0	13.8	23.1	17.0	15.2
Tabasco	9.9	11.7	10.9	11.7	5.5	16.6	13.0	15.1	12.9	13.0	17.5
Tamaulipas	11.4	12.3	17.2	11.7	14.7	11.8	12.2	22.0	17.4	13.3	17.1
Tlaxcala	4.6	7.4	5.1	12.5	8.5	9.7	11.0	8.7	7.4	17.9	10.4
Veracruz	16.7	21.8	18.2	12.9	13.5	16.4	13.6	14.0	12.8	13.5	16.7
Yucatán	4.9	15.7	10.6	16.4	11.0	24.8	19.1	7.7	10.4	15.2	8.7
Zacatecas	22.2	10.7	9.7	18.7	15.2	9.2	16.3	12.5	17.6	21.1	24.8

Tasa por 100,000 hombres ajustadas por el método directo usando como población estándar la población nacional.

**Tabla 5. Tasas de años potenciales de vida perdidos ajustadas por edad por región socioeconómica de individuos que murieron por cáncer de próstata. México 2000-2010**

Región	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
1	10.9	11.0	10.3	12.3	17.9	12.4	11.0	20.6	13.8	14.2	11.1
2	12.8	15.3	15.8	12.0	13.9	16.7	12.6	13.8	14.1	14.6	15.0
3	11.9	11.7	12.6	17.5	17.6	13.1	16.3	12.5	16.2	17.1	17.2
4	13.6	13.0	13.7	15.8	13.2	14.1	13.2	12.5	13.8	12.0	11.6
5	14.4	13.0	16.3	13.5	14.9	14.2	15.1	16.4	18.7	15.2	17.2
6	17.1	16.3	13.0	14.7	14.9	15.9	16.6	15.1	14.9	16.2	14.9
7	14.9	15.2	14.1	14.1	11.6	11.9	13.4	12.7	16.8	16.9	15.3

Tasas por 100,000 hombres ajustadas por el método directo usando como población estándar la población nacional.

En este trabajo observamos que, en la mayoría de los estados como en las regiones socioeconómicas, las tasas de APVP se incrementaron en el periodo de estudio, lo que se podría interpretar como un desplazamiento de las muertes a individuos de menor edad posiblemente debido a una menor supervivencia, lo que podría deberse a una menor detección del CP, retraso en el diagnóstico y/o a la falta de un tratamiento adecuado<sup>23,24</sup>.

En este estudio identificamos un incremento en la mortalidad por CP a nivel nacional, por estado y por región socioeconómica. También observamos en la mayoría de los estados y las regiones socioeconómicas un incremento de las tasas de APVP. Esta información nos permite plantear algunas preguntas relacionadas con los factores implicados en las variaciones en la mortalidad por CP de un estado a otro. Lo anterior da la pauta para realizar estudios que den respuesta a estas preguntas.

En resumen, en el periodo 2000-2010 las tasas crudas de mortalidad por 100,000 hombres se incrementaron de 7.8 a 9.8. Los estados y regiones socioeconómicas que presentaron las mayores tasas de mortalidad fueron Sinaloa (años 2000, 2004, 2005), Sonora (2001), Baja California Sur (2002, 2003, 2010), Nayarit (2006, 2007, 2009), Colima (2008) y las regiones 6 (2000-2001, 2003-2009) y 3 (2002, 2010). El estado y regiones que presentaron las mayores tasas de APVP fueron Aguascalientes, Nuevo León, Campeche, Baja California Sur, Durango y las regiones 6, 5, 3, 1 y 2.

## Bibliografía

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol.* 2012;30:195-200.

3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:11-30.
4. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2012;61:1079-92.
5. Malvezzi M, Bosetti C, Chatenoud L, et al. Trends in cancer mortality in Mexico, 1970-1999. *Ann Oncol.* 2004;15:1712-8.
6. Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Información en Salud. Principales causas de mortalidad en hombres. Disponible en: <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad>.
7. Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Información en Salud. Mortalidad. Disponible en: <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad>.
8. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Problems related to health. Tenth revision CIE10. Geneva: World Health Organization; 1995.
9. Inskip H, Beral V, Fraser P, Haskey J. Methods for age-adjustment of rates. *Stat Med.* 1983;2:455-66.
10. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, López AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. In: *Global program on evidence for health policy discussion paper. Series 31.* Geneva: WHO; 1999. p. 1-12.
11. Consejo Nacional de Población. Proyecciones de población en México 2000-2030.
12. Romeder JM, McWhinnie JR. Potential years of life lost between ages 1 and 70: an indicator of premature mortality for health planning. *Int J Epidemiol.* 1977;6:143-51.
13. Organización Panamericana de la Salud. Técnicas para la medición del impacto de la mortalidad: años potenciales de vida perdidos. *Bol Epidemiol.* 2003;24(2):1-4.
14. Consejo Nacional de Población. República Mexicana: Indicadores demográficos, 2010-2050. [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones\\_de\\_la\\_Poblacion\\_2010-2050](http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_de_la_Poblacion_2010-2050).
15. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Regiones Socioeconómicas de México. Disponible en: [http://sc.inegi.org.mx/niveles/datosnbi/reg\\_soc\\_mexico.pdf](http://sc.inegi.org.mx/niveles/datosnbi/reg_soc_mexico.pdf).
16. Tovar-Guzmán V, Hernández-Girón C, López-Ríos O, Lazcano-Ponce EC. Prostate cancer mortality trends in Mexico, 1980-1995. *Prostate.* 1999;39:23-7.
17. Saunders LR, Verdin E. Sirtuins: critical regulators at the crossroads between cancer and aging. *Oncogene.* 2007;26:5489-504.
18. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX); 2012.
19. Rodríguez C, Patel AV, Calle EE, Jacobs EJ, Chao A, Thun MJ. Body mass index, height, and prostate cancer mortality in two large cohorts of adult men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:345-53.
20. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci.* 2006;11:1388-413.
21. Rapiti E, Fioretta G, Schaffar R, et al. Impact of socioeconomic status on prostate cancer diagnosis, treatment, and prognosis. *Cancer.* 2009;115:5556-65.
22. Hsing AW, Sakoda LC, Chua S Jr. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(Suppl):843-57.
23. Gómez-Guerra LS, Martínez-Fierro ML, Alcántara-Aragón V, et al. Population based prostate cancer screening in north Mexico reveals a high prevalence of aggressive tumors in detected cases. *BMC Cancer.* 2009;9:91.
24. Liang Y, Messer JC, Loudon C, Jiménez-Ríos MA, Thompson IM, Camarena-Reynoso HR. Prostate cancer risk prediction in a urology clinic in Mexico. *Urol Oncol.* 2012.

# Actualización de la epidemiología del micetoma en México. Revisión de 3,933 casos

Rubén López-Martínez<sup>1\*</sup>, Luis J. Méndez-Tovar<sup>2</sup>, Alexandro Bonifaz<sup>3</sup>, Roberto Arenas<sup>4</sup>, Jorge Mayorga<sup>5</sup>, Oliverio Welsh<sup>6</sup>, Lucio Vera-Cabrera<sup>6</sup>, María del Carmen Padilla-Desgarenes<sup>7</sup>, Cudberto Contreras Pérez<sup>8</sup>, Guadalupe Chávez<sup>9</sup>, Roberto Estrada<sup>9</sup>, Francisca Hernández-Hernández<sup>1</sup> y Patricia Manzano-Gayosso<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM; <sup>2</sup>Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología, CMN Siglo XXI, IMSS; <sup>3</sup>Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, SSA; <sup>4</sup>Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA; <sup>5</sup>Instituto Dermatológico de Jalisco; <sup>6</sup>Laboratorio Interdisciplinario de Investigación Dermatológica, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario, UANL, Monterrey, N.L.; <sup>7</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León; <sup>8</sup>Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, SSA; <sup>9</sup>Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica, SSA; <sup>9</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guerrero

## Resumen

El micetoma es una infección subcutánea crónica muy frecuente en regiones tropicales y subtropicales. **Objetivo:** Actualizar los datos epidemiológicos de los casos de micetoma en México. **Método:** Se realizó una encuesta en los principales centros de diagnóstico micológico del país, solicitando el número de casos de micetoma, edad, género, ocupación, lugar de origen, tipo de micetoma y agentes etiológicos. **Resultados:** Hasta 2012, se han registrado 3,933 casos en los últimos 54 años. El 75.6% corresponde a hombres, 24.4% a mujeres. El 75.72% se presenta en adultos entre 16-50 años. El grupo laboral predominante son campesinos (58.41%), seguido de amas de casa (21.79%). Los estados con mayores casuísticas son: Jalisco, Morelos, Nuevo León, Guerrero, Veracruz y Michoacán. Las regiones corporales más afectadas son extremidades inferiores (60.29%) y tronco (19.76%). El actinomycetoma tiene una frecuencia de 96.52% y el principal agente etiológico es *Nocardia brasiliensis* (65.58%). El eumycetoma (3.48%) es causado principalmente por *Madurella grisea* (28.47%) y *M. mycetomatis* (26.28%). **Conclusiones:** El micetoma es una patología subdiagnosticada y representa un problema de salud en zonas rurales que debe ser atendido con mayor interés por las instituciones de salud.

**PALABRAS CLAVE:** Micetoma. Actinomycetoma. Eumycetoma. *Nocardia brasiliensis*.

## Abstract

*Mycetoma* is one of the most frequent chronic subcutaneous infections in many tropical and subtropical regions. **Objective:** To update the epidemiological data of mycetoma cases in Mexico. **Method:** A survey in the main mycological diagnosis centers in this country was performed. Each mycologist was requested for number of diagnosed mycetoma cases, age, sex, occupation, geographic origin, type of mycetoma, and etiological agents. **Results:** Until 2012, we have registered 3,933 cases in the last 54 years. Sex distribution corresponds to 75.6% for men and 24.4% for women. In 75.72% is present in adults between 16-50 years old. The predominant work group of patients is farmers (58.41%) followed by housewives (21.79%). Most of patients come from Jalisco, Morelos, Nuevo Leon, Guerrero, Veracruz and Michoacan states. The most affected body areas are limbs (60.29%) and trunk (19.76%). Actinomycetoma has a frequency of 96.52%, and the commonest etiological agent is *Nocardia brasiliensis* (65.58%). Eumycetoma (3.48%) is mainly caused by *Madurella grisea* (28.47%) and *M. mycetomatis* (26.28%). **Conclusions:** Mycetoma is an under-diagnosed pathology representing a health problem in rural regions and must be attended with more interest by the health institutions. (Gac Med Mex. 2013;149:586-92)

**KEY WORDS:** Mycetoma. Actinomycetoma. Eumycetoma. *Nocardia brasiliensis*.

### Correspondencia:

\*Rubén López-Martínez  
Unidad de Micología  
Departamento de Microbiología y Parasitología  
Facultad de Medicina, UNAM, Avda. Universidad, 3000  
Col. Universidad Nacional, Del. Coyoacán, C.P. 04510, México, D.F.  
E-mail: rlm@unam.mx

Fecha de recepción: 09-05-2013

Fecha de aceptación: 24-06-2013

## Introducción

El micetoma es una infección subcutánea crónica de gran importancia en México, tanto por su frecuencia como por la gravedad de algunos casos. La población más afectada son los habitantes de áreas rurales, quienes por sus actividades laborales tienen un mayor riesgo de sufrir heridas traumáticas sépticas y, en consecuencia, una mayor exposición a los agentes causales, además de tener acceso limitado a los servicios de salud.

En 1987, durante el II Simposio Internacional de Micetomas, se estableció el concepto de micetoma como una «Infección crónica de la piel y de los tejidos subyacentes con tendencia a afectar huesos. Se caracteriza por un aumento de volumen relativamente indoloro y fístulas a través de las cuales se elimina pus y granos, constituidos por filamentos. Los agentes causales son de origen exógeno y pueden ser hongos (eumicetoma) o actinomicetales (actinomicetoma)»<sup>1</sup>.

Otras características sobresalientes de esta infección son: a) cronicidad: existen casos de más de 30 años de evolución sin diagnóstico ni tratamiento; b) impacto económico: algunos de los medicamentos son costosos y, por la evolución crónica de la infección, deben administrarse por tiempo prolongado; c) impacto social: un gran número de pacientes presenta secuelas permanentes que lo incapacitan para el trabajo, representando una carga para la familia y para la sociedad.

La frecuencia del micetoma está estrechamente relacionada con el desarrollo socioeconómico de los países donde se presenta. África es un continente con elevados índices de pobreza y marginación; en Sudán o Somalia, la mayoría de los trabajadores agrícolas carecen de apoyo tecnológico y, en consecuencia, están expuestos a múltiples traumatismos cutáneos, que potencialmente son la puerta de entrada para los agentes del micetoma; además, en este continente se registra la mayor frecuencia de micetoma del mundo<sup>2</sup>. En México, el número de casos registrados no es tan elevado como en los países africanos; sin embargo, es el país latinoamericano que registra el mayor número<sup>3-5</sup>. En países como Brasil y Venezuela, el número de casos reportados es bajo<sup>6-8</sup>.

En México, en las últimas dos décadas se han reportado dos casuísticas nacionales<sup>3-9</sup>. El objetivo del presente trabajo es dar a conocer los datos epidemiológicos actualizados de esta patología en el país, registrados hasta 2012.

## Material y métodos

Se solicitó a los 11 principales centros de diagnóstico micológico del país (seis de la Ciudad de México): a) Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM; b) Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; c) Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, SSA; d) Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA; e) Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, SSA; f) Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica, SSA; y cinco de la provincia: a) Instituto Dermatológico de Jalisco, Guadalajara, Jal.; b) Laboratorio Interdisciplinario de Investigación Dermatológica, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario, UANL, Monterrey, N.L.; c) Centro Dermatológico de Yucatán, SSA, Mérida, Yuc.; d) Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guerrero, Acapulco, Gro., y e) Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P.

Se anotaron los datos de frecuencia, género, edad, ocupación, distribución geográfica por estados, región corporal afectada y agentes etiológicos. A continuación se hará una breve revisión de estos aspectos en la casuística mexicana, considerando que en cada rubro el número total de casos es diferente, debido a que no todos los casos registrados tenían los datos solicitados completos.

## Resultados

- Frecuencia. El total de casos de micetoma detectados en los 11 centros de diagnóstico micológico fue de 3,933, con un promedio de 73 casos nuevos/año.
- Género. De los 3,860 casos en que se registró este dato, 2,920 fueron hombres (75.6%) y 940 mujeres (24.4%). Los datos anteriores corresponden a una proporción de 3:1 (Fig. 1).
- Edad. En la tabla 1 se muestra que, de los 3,349 casos analizados, la mayor frecuencia se encontró en los grupos de edad entre los 16-50 años (2,535 casos, 75.69%). Es notorio que, en los grupos de 0-15 y 61-80 años, se presentó un número importante de casos.
- Ocupación. Las ocupaciones en que se registraron casos de micetoma fueron muy diversas. El mayor número correspondió a campesinos, 1,823 casos (58.41%), seguido de amas de casa de zonas rurales (Tabla 2). Otras ocupaciones en que se observó un número relevante de micetomas fueron:

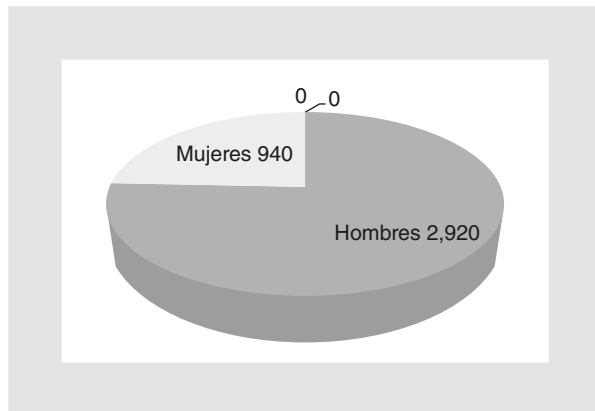


Figura 1. Frecuencia de micetoma por género (n = 3,860 casos).

- obreros, estudiantes y albañiles, todos ellos habitantes de zonas rurales.
- Distribución geográfica. La distribución geográfica del micetoma fue muy amplia, ya que en 24 de los 31 estados que forman la República Mexicana se reportaron casos. Del total de 3,933 casos, el lugar de origen se reportó en 3,471 casos; las casuísticas más numerosas correspondieron a: Jalisco (676 casos), Morelos (429 casos), Nuevo León (347 casos), Guerrero (302 casos) y Veracruz (264 casos) (Fig. 2).
  - Región corporal. En la tabla 3 se observa que, de 3,418 casos analizados, las extremidades inferiores fueron el segmento corporal más afectado (2,061 casos, 60.29%), seguido de tronco (675 casos) y extremidades superiores (459 pacientes).
  - Tipo de micetoma. En la figura 3, se muestra que, de los 3,933 casos de micetoma reportados, el actinomicetoma se presentó en 3,796 (96.52%) y el eumicetoma en 137 (3.48%).
  - Agentes de actinomicetoma. *Nocardia brasiliensis* fue la bacteria más frecuente en esta casuística, observándose en 2,489 casos (65.58%), seguida de *Actinoadura madurae* con 301 casos (7.93%). Otras especies identificadas con mucho menor frecuencia fueron *N. asteroides* con 27 casos y dos casos de una especie de reciente descripción (*N. harenae*) (Tabla 4).  
La asociación del género de los pacientes con el agente etiológico fue estudiada solamente en los casos de infección por *Actinoadura madurae*. En este estudio, la frecuencia de *A. madurae* fue superior en la mujer en más del 10% con respecto al hombre (Tabla 5).
  - Agentes de eumicetoma. En este estudio se registró un 3.48% de casos de eumicetoma (Fig. 3).

Tabla 1. Frecuencia por grupos de edad en 3,349 casos

Edad (años)	n.º	%
0-15	132	3.94
16-30	1,172	35.00
31-40	747	22.32
41-50	616	18.40
51-60	392	11.70
61-80	290	8.64
<b>Total</b>	<b>3,349</b>	<b>100.00</b>

Se aislaron ocho géneros diferentes; de ellos, *Madurella* fue el más frecuente, aislándose en 81 de 137 pacientes. Las especies más frecuentes fueron *M. griseae* y *M. mycetomatis*. Es importante anotar que por primera vez se reportan casos de eumicetoma por *Fusarium subglutinans*, *Cladophialophora mycetomatis*, *Phaeoacremonium parasiticum* y *C. bantiana* (Tabla 6). En 18.98% de casos de eumicetomas (como se presentó en 10.23% de casos de actinomicetoma) no se determinó género ni especie del agente causal, lo cual demuestra que en muchos laboratorios se tiene dificultad para hacer la identificación de estos agentes.

Tabla 2. Ocupación en 3,123 casos

Ocupación	n.º	%
Campesinos	1,823	58.41
Amas de casa	680	21.79
Obreros	179	5.74
Estudiantes	127	4.06
Albañiles	99	3.13
Empleados	63	2.02
Comerciantes	48	1.53
Trabajadores de limpieza	40	1.28
Choferes	26	0.83
Profesionistas	10	0.32
Otros	28	0.89
<b>Total</b>	<b>3,123</b>	<b>100.00</b>

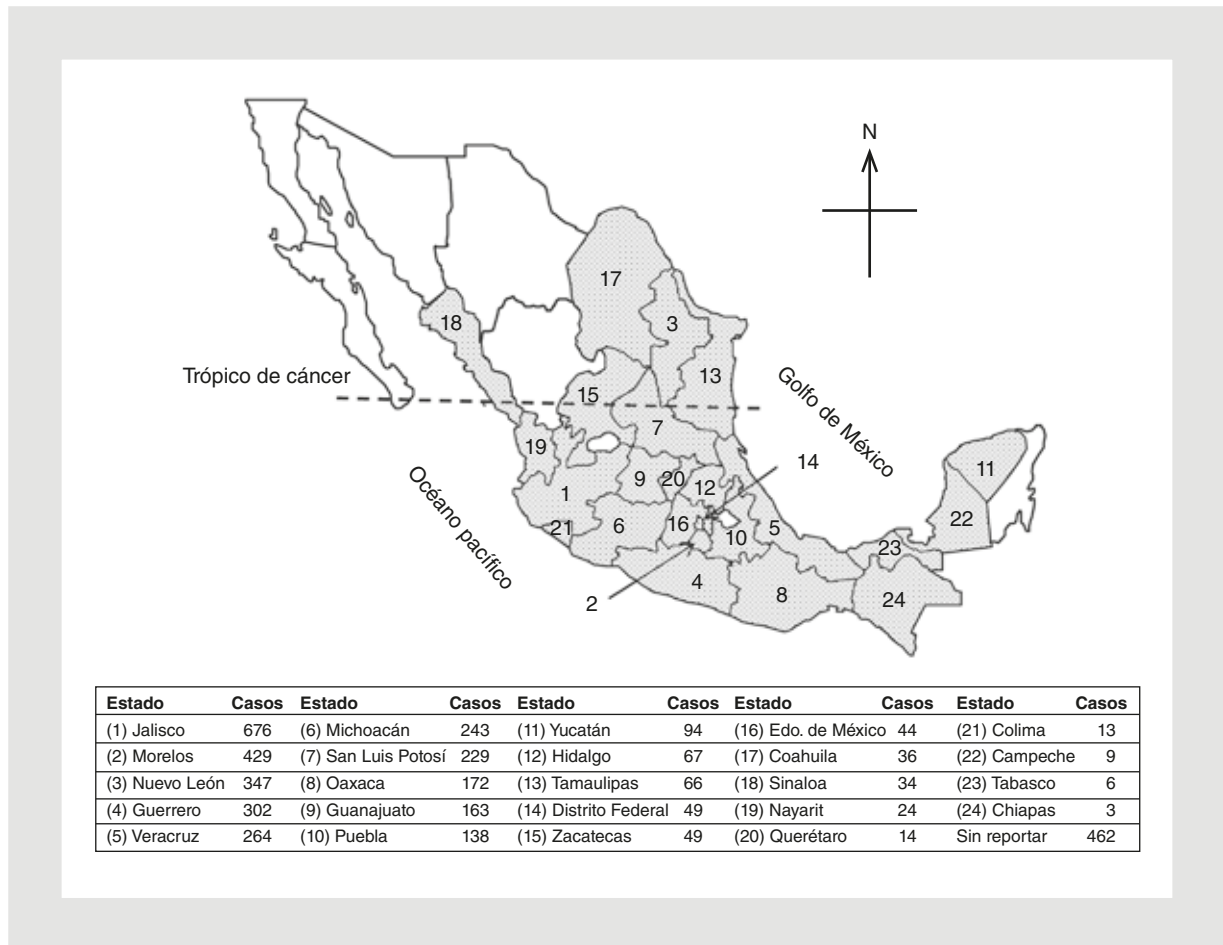


Figura 2. Distribución geográfica de 3,933 casos de micetoma.

## Discusión

En 1912, Cicero reportó los primeros cinco casos de micetoma en México<sup>10</sup>. A pesar del tiempo transcurrido, en este trabajo se demuestra que esta patología es poco conocida por el profesionista médico. Algunos clínicos de diversos hospitales de México, como A.

González Ochoa, P. Lavallo, A. Saúl, R. Arenas, C. Padilla, E. Macotela, R. López Martínez, O. Welsh, A. Bonifaz, han realizado esfuerzos por difundir los conocimientos de este proceso infeccioso a través de diversos foros y publicaciones<sup>1,3,4</sup>. Sin embargo, un dato incuestionable que refuerza la percepción de atraso

**Tabla 3. Segmentos corporales afectados en 3,418 casos**

Localización	Casos	%
Extremidades inferiores	2,061	60.29
Tronco	675	19.76
Extremidades superiores	459	13.43
Cabeza y cuello	74	2.16
Dos o más regiones	149	4.36
Total	3,418	100.00

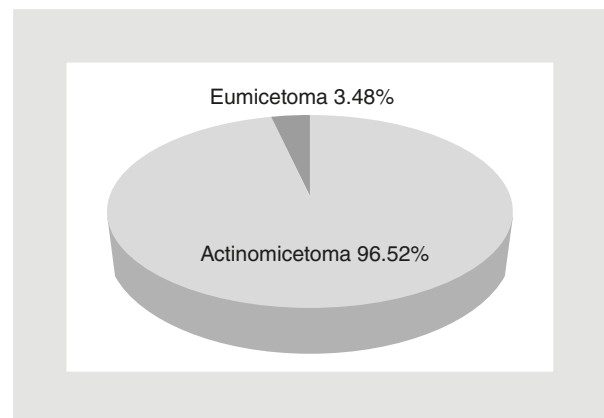


Figura 3. Tipos de micetoma en 3,933 casos.

Tabla 4. Agentes de actinomicetoma en 3,796 casos

Agente	n.º	%
<i>Nocardia brasiliensis</i>	2,489	65.58
<i>Actinomadura madurae</i>	301	7.93
<i>Streptomyces somaliensis</i>	39	1.02
<i>Nocardia asteroides</i>	27	0.71
<i>Actinomadura pelletieri</i>	11	0.29
<i>Nocardia otitidis-caviae</i>	7	0.18
<i>Nocardia harenae</i>	2	0.05
<i>Nocardia transvalensis</i>	1	0.02
<i>Nocardia</i> sp	531	13.99
Actinomicetos	388	10.23
Total	3,796	100.00

es el escaso número de centros de diagnóstico micológico (11) que existen para un país de más de 100 millones de habitantes y que geográficamente está situado en el «cinturón de las micosis». A pesar de estas limitantes, el registro de 3,933 casos en este estudio aporta un panorama general del problema de salud que representa esta patología y sitúa a México como uno de los países de mayor endemidad en el mundo.

En relación con la frecuencia por género, la mayoría de encuestas demuestra que el micetoma afecta con mayor frecuencia al hombre que a la mujer, en una relación aproximada de 3-4:1<sup>3,9</sup>. Como en otras infecciones micóticas, un factor importante para explicar esta diferencia de casos entre el hombre y la mujer es el efecto que tienen las hormonas sexuales sobre los agentes más frecuentes causantes de micetoma<sup>11,12</sup>. Un primer estudio *in vitro* realizado con agentes de eumicetoma demostró que la progesterona reduce el crecimiento de algunos agentes; este efecto reductor fue menor o estuvo ausente en presencia de testosterona o estradiol<sup>13</sup>.

En otro estudio realizado por Hernández-Hernández, et al., se observó que la progesterona y la testosterona inhiben el crecimiento *in vitro* de *N. brasiliensis*. En contraste, en el actinomicetoma experimental, el 17  $\beta$ -estradiol limitó su evolución, mientras que los ratones tratados con testosterona o progesterona presentaron un micetoma más grave, manifestado por mayor volumen de la almohadilla plantar, del número de granos en el tejido y del número de retrocultivos<sup>14</sup>.

Tabla 5. Micetoma por *Actinomadura madurae*. Distribución de acuerdo con género en 301 casos

Género	n.º	%
Mujeres	166	55.14
Hombres	135	44.86
Total	301	100.00

Tabla 6. Agentes de eumicetoma en 137 casos

Agente	nº	%
<i>Madurella grisea</i>	39	28.47
<i>Madurella mycetomatis</i>	36	26.28
<i>Scedosporium apiospermum</i>	8	5.84
<i>Fusarium solani</i>	5	3.65
<i>Pyrenochaeta romeroi</i>	3	2.18
<i>Petriellidium boydii</i>	2	1.46
<i>Cladophialophora bantiana</i>	2	1.46
<i>Pyrenochaeta mackinnonii</i>	1	0.73
<i>Cladophialophora mycetomatis</i>	1	0.73
<i>Phaeoacremonium parasiticum</i>	1	0.73
<i>Fusarium subglutinans</i>	1	0.73
<i>Madurella</i> sp	6	4.38
<i>Acremonium</i> sp	4	2.92
<i>Fusarium</i> sp	2	1.46
Eumicético	26	18.98
Total	137	100.00

En el humano, algunas observaciones clínicas indican que el embarazo y la pubertad pueden agravar o mejorar el curso clínico del micetoma<sup>4,15,16</sup>. Considerando que el cuerpo humano está permanentemente impregnado de hormonas, es razonable sugerir que estas moléculas desencadenen o activen algunas cascadas de señalización que terminen por modificar el comportamiento del agente infeccioso causante de micetoma en el hospedero.

Este predominio de hombres sobre mujeres puede relacionarse también con factores laborales, como es el caso de los agricultores, albañiles, mecánicos y cargadores, en quienes se observa la frecuencia más elevada de esta infección, por su cotidiana exposición

a los agentes causales a través de heridas traumáticas contaminadas. Las amas de casa de zonas rurales dedicadas a las labores domésticas ocuparon el segundo lugar en frecuencia; esto se explica porque ellas también participan, aunque en menor grado, en las actividades del campo, y al igual que los varones, no usan calzado ni vestimenta protectora contra los traumatismos.

Geográficamente, se ha descrito que la mayoría de casos de micetoma se presentan en la franja intertropical del planeta<sup>17,18</sup>. Sin embargo, en México se presentan numerosos casos al norte del Trópico de Cáncer, lo que indica que la distribución geográfica de los micetomas está en relación con el hábitat natural de los agentes causales<sup>19</sup>. En los estados de la República Mexicana, donde aún no se han reportado casos, probablemente se deba más a la carencia de personal capacitado para diagnosticar esta infección, que a la ausencia de micetoma; por el contrario, algunos estados como Nuevo León tienen reportados gran número de casos debido a que son un centro de referencia en la zona norte de México. Esto coincide con la reflexión de Mariat, quien mencionaba que «la distribución geográfica de las micosis está en relación directa con la distribución geográfica de los micólogos»<sup>3</sup>.

En relación con los agentes causales, los actinomicetales patógenos son organismos que habitan en diferentes tipos de suelos. En un estudio sobre frecuencia de aislamiento de *Nocardia* spp a partir de suelos de climas tropicales del estado de Morelos, se aisló este género en 35.27% de muestras de tierras de cultivo de caña de azúcar; *N. brasiliensis* fue la especie más frecuente (20.83%), seguida de *N. asteroides* (8.33%) y *N. otitidis-caviarum* (6.11%)<sup>20</sup>. El aislamiento de estos organismos a partir de suelos de climas templados o fríos ha sido nulo o bajo<sup>21</sup>. Las zonas endémicas de micetoma en África se extienden en una franja que va desde Senegal hasta Mauritania; esta región presenta clima árido (septiembre), que alterna con una estación lluviosa (octubre)<sup>2</sup>.

En otros países de Latinoamérica la frecuencia de micetoma es mucho menor que en México. En Brasil se han registrado 222 casos en 56 años<sup>6</sup>. Considerando los tipos de micetoma, en ese país predomina el actinomicetoma (68%) sobre el eumicetoma (32%)<sup>7</sup>. En México esta diferencia es aún mayor, ya que en el presente trabajo el primero se presentó en 96.52% y el segundo en 3.48%, lo que da una relación de 28 actinomicetomas por cada eumicetoma. En el resto de países del continente solo son reportados casos aislados, lo que impide establecer una relación entre actinomicetomas y eumicetomas<sup>8</sup>.

La identificación taxonómica de los actinomicetales, tradicionalmente, se realiza según las características morfológicas, estudio histopatológico y pruebas bioquímicas. En la actualidad, para la identificación confiable de las especies de *Nocardia*, se utilizan los patrones de sensibilidad a diversos antibióticos como gentamicina, tobramicina, amikacina y eritromicina<sup>22</sup>. Además, en las dos últimas décadas se han utilizado los procedimientos moleculares, de los cuales la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]) y la secuenciación del gen de la rRNA 16S y el gen de la hsp 65 han mostrado mayor utilidad<sup>23-25</sup>. El empleo de estos procedimientos ha dado como resultado la identificación de una mayor diversidad de especies como *N. harenae*<sup>26</sup> y *N. mexicana*<sup>27</sup>.

Los agentes de eumicetoma son diversos; McGinnis, en 1996, recopiló 31 agentes de eumicetoma<sup>28</sup>; Rippon reporta 14 géneros y 22 especies<sup>19</sup>. En una revisión de la literatura (PubMed) hasta enero de 2013, se detectaron 23 géneros y 40 especies. En las tres revisiones sobresalen *Madurella mycetomatis* y *M. grisea* por su alta frecuencia. En la última década, alrededor de siete nuevas especies, entre ellas *Phaeoacremonium krajdeni*<sup>29</sup>, *Diaporthe phaseolorum*<sup>30</sup> y *Madurella fahali*<sup>31</sup>, han sido descritas gracias al uso de herramientas moleculares. En el presente trabajo nuevas especies identificadas han sido incluidas: *Cladophialophora bantiana*<sup>32</sup>, *Phaeoacremonium parasiticum*<sup>33</sup> y *Fusarium subglutinans*. Cuando no es posible recuperar al agente causal, estos casos son descritos únicamente como eumicetomas de granos negros o blancos, como es evidenciado en la literatura<sup>34</sup>. Las técnicas moleculares y estudios de sensibilidad a antibióticos son relativamente sencillos de realizar, sin embargo la mayoría de laboratorios de diagnóstico en México no cuentan con los recursos materiales y el personal capacitado necesarios.

El micetoma es una micosis cuya primera descripción en el mundo tiene más de 3,000 años; sin embargo, en México, la patología, aunque tiene una elevada frecuencia, aún es poco conocida. En el presente estudio, reportamos la estadística acumulativa de los casos de micetoma que se han registrado en México desde 1954-2012. Se corroboró que es una patología que afecta predominantemente a hombres, adultos y campesinos, población económica y socialmente desprotegida. El número de casos muestra una tendencia progresiva, y solo será limitada en la medida en la que se lleven a cabo dos acciones básicas: a) que la población en riesgo reciba la orientación y protección necesaria para evitar las fuentes y mecanismos de infección, y b) que el personal de salud reciba la



capacitación suficiente para detectar y tratar oportuna y adecuadamente la enfermedad. Debido a la cronicidad de esta patología y a las secuelas incapacitantes, se considera que es un problema de salud principalmente de zonas rurales que debe ser atendido con mayor interés por las instituciones de salud.

## Agradecimientos

A Nixma Eljure, Pedro Lavalle, Amado Saúl, Javier Araiza y Benjamín Moncada, por la aportación de datos para la elaboración de este trabajo.

## Bibliografía

1. Barroeta S, Lavalle P, Mahgoub ES, Mariat F, Segretain G. Memorias del II Simposio Internacional de Micetomas. Taxco Guerrero, México: Eds. Grupo Internacional de Investigación en Actinomicetos Patógenos, (GI-IAP). 1987. p. 62.
2. Develoux M, Ndiaye B, Dieng MT. Les mycétomes en Afrique. *Santé*. 1995;5:211-7.
3. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Lavalle P, Welsh O, Saúl A, Macotela-Ruiz E. Epidemiología del micetoma en México: estudio de 2,105 casos. *Gac Med Mex*. 1992;128:477-81.
4. Lavalle P. Nuevos datos sobre la etiología del micetoma en México y sobre su patogenia. *Gac Med Mex*. 1966;96:545-74.
5. Buot G, Lavalle P, Mariat F, Suchil P. Étude épidémiologique des mycétomes au Mexique. À propos de 502 cas. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1987;80:329-39.
6. Castro LG, Piquero-Casals J. Clinical and mycologic findings and therapeutic outcome 27 mycetoma patients from São Paulo, Brazil. *Int J Dermatol*. 2008;47:160-3.
7. Castro LG, Belda Júnior W, Salebian A, Cucé LC. Mycetoma: a retrospective study of 41 cases seen in São Paulo, Brazil, from 1978 to 1989. *Mycoses*. 1993;36:89-95.
8. Pérez-Blanco M, Hernández-Valles R, Fernández-Zeppenfeldt G, Yegres F. Mycetoma: report of 3 cases in Falcon State, Venezuela. *Invest Clin*. 1996;37:61-73.
9. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ; Grupo de estudio del micetoma en México. Datos epidemiológicos del micetoma en México. *Monogr Dermatol*. 2006;19:5-12.
10. Cicero R. El micetoma. *Gac Med Mex*. 1912;VII(3.ª serie)(6):283-300.
11. Drutz DJ, Huppert M. Coccidioidomycosis: factors affecting the host-parasite interaction. *J Infect Dis*. 1983;147:372-90.
12. Shankar J, Restrepo A, Clemons KV, Stevens DA. Hormones and the resistance of women to paracoccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:296-313.
13. Méndez-Tovar LJ, De Bièvre C, López-Martínez R. Effets des hormones sexuelles humaines sur le développement *in vitro* des agentes d'eumycétomes. *J Mycol Méd*. 1991;118:141-3.
14. Hernández-Hernández F, López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Manzano-Gayosso P. *Nocardia brasiliensis*: *in vitro* and *in vivo* growth response to steroid sex hormones. *Mycopathologia*. 1995;132:79-85.
15. Mohr JA, Muchmore HG. Maduromycosis due to *Allescheria boydii*. *JAMA*. 1968;204:335-6.
16. O'Neal S, Potter BK, Adams SC, Pitcher JD Jr. Orthopaedic/radiology/pathology conference: a slow-growing anterior tibial mass in a 37-year-old woman. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:302-6.
17. Mariat F. Sur la distribution géographique et la répartition des agents de mycétomes. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1963;56:35-45.
18. Fahal AH, Sabaa AH. Mycetoma in children in Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104:117-21.
19. Rippon JW. Mycetoma. In: Medical mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1982. p. 80-118.
20. López-Martínez R. Aislamiento de *Nocardia brasiliensis* y su patogenicidad. En: Sandoval-Trujillo H, eds. Actinomicetos. Microorganismos de la luz. México, D.F., México: Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco; 1993. p. 193-200.
21. Van Gelderen de Komaid A, Runco de Laborda R, Salim R. Natural occurrence of *Nocardia* in soil of Tucuman; Physiological characteristics. *Mycopathologia*. 1987;94:15-9.
22. Conville PS, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr, et al. Multisite reproducibility of the broth microdilution method for susceptibility testing of *Nocardia* species. *J Clin Microbiol*. 2012;50:1270-80.
23. Ahmed AO, Desplaces N, Leonard P, et al. Molecular detection and identification of agents of eumycetoma: detailed report of two cases. *J Clin Microbiol*. 2003;41:5813-6.
24. Desnos-Olivier M, Bretagne S, Dromer F, Lortholary O, Dannaoui E. Molecular identification of black-grain mycetoma agents. *J Clin Microbiol*. 2006;44:3517-23.
25. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:259-82.
26. Kresch-Tronik NS, Carrillo-Casas EM, Arenas R, et al. *Nocardia harenae*, an uncommon causative organism of mycetoma: report of two patients. *J Med Microbiol*. 2012;61:1153-5.
27. Rodríguez-Nava V, Couble A, Molinard C, Sandoval H, Boiron P, Laurent F. *Nocardia mexicana* sp. nov., a new pathogen isolated from human mycetomas. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4530-5.
28. McGinnis MR. Mycetoma. *Dermatol Clin*. 1996;14:97-104.
29. Hemashettar BM, Siddaramappa B, Munjunathaswamy BS, et al. *Phaeoacremonium kraidenii*, a cause of white grain eumycetoma. *J Clin Microbiol*. 2006;44:4619-22.
30. Iriart X, Binois R, Fior A, et al. Eumycetoma caused by *Diaporthe phaseolorum* (*Phomopsis phaseoli*): a case report and a mini-review of *Diaporthe/Phomopsis* spp. invasive infections in human. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1492-4.
31. De Hoog GS, Van Diepeningen AD, Mahgoub el-S, Van de Sande WW. New species of *Madurella*, causative agents of black-grain mycetoma. *J Clin Microbiol*. 2012;50:988-94.
32. Bonifaz A, De Hoog S, McGinnis MR, et al. Eumycetoma caused by *Cladophialophora bantiana* successfully treated with itraconazole. *Med Mycol*. 2009;47:111-4.
33. Aguilar-Donis A, Torres-Guerrero E, Arenas-Guzmán R, et al. Mycetoma caused by *Phaeoacremonium parasiticum* – A case confirmed with  $\beta$ -tubulin sequence analysis. *Mycoses*. 2011;54:e615-8.
34. López-Cepeda LD, Mora-Ruiz S, Padilla-Desgarenes MC, Ramos-Garibay JA. Small eumycetic mycetoma due to black grain. *Arch Dermatol*. 2005;141:793-4.