

# Estudio del primer episodio de psicosis y sus fases prodrómicas

Humberto Nicolini\*

*Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México, México D.F., México*

La Organización Mundial de la Salud ha clasificado a la esquizofrenia como un problema de salud pública; en el mundo representa la novena causa de discapacidad.<sup>1</sup> En México se estima que 20% de los pacientes están severamente incapacitados por la enfermedad<sup>2</sup> y que existe alrededor de un millón de personas con esquizofrenia, con una prevalencia poblacional estimada de 1%.<sup>2</sup> Este trastorno se presenta entre los 15 y 25 años de edad y su incidencia mundial anual se ha estimado entre 0.16 a 0.42 por 1000 habitantes.<sup>3</sup> La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales con mayor costo para la sociedad; para el año 2002 en Estados Unidos se hizo un estimado económico de alrededor de 62.7 mil millones de dólares.<sup>4</sup>

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico que se caracteriza de forma tradicional por dos grupos de síntomas: los positivos y los negativos, de los cuales los positivos o psicóticos son indispensables para su diagnóstico. Éstos se caracterizan por pérdida del contacto con la realidad, como la presencia de ideas incoherentes o ilógicas (delirios), alucinaciones (experiencias de la percepción sin estímulo sensorial) o alteraciones en la conducta (como conducta bizarra o agresividad). En la mayor parte de los pacientes, los síntomas psicóticos se observan como el inicio de la enfermedad y su manifestación y severidad tienden a ser episódicos a lo largo del tiempo.

Por su parte, los síntomas negativos pueden estar presentes antes del inicio de los positivos (pródromos) o en etapas más tardías de la esquizofrenia (síntomas residuales), permanecen más tiempo y tienden a fluctuar menos que los positivos.<sup>5</sup> Se caracterizan por estados de déficit en los que los procesos emocionales y conductuales básicos se encuentran disminuidos o ausentes. Dentro de los síntomas negativos más comunes se incluyen afecto aplanado, anhedonia, abulia, aislamiento social, problemas cognitivos y disminución en la cantidad o contenido del lenguaje.

Aun cuando se sabe que los programas de detección temprana del padecimiento junto con una adecuada intervención terapéutica y de reinserción social abaten de mane-

ra importante el costo social de la misma,<sup>6</sup> en México son casi inexistentes los programas institucionales especializados dirigidos a la detección temprana. Desde hace un año, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" se ha establecido un programa propositivo de detección y tratamiento del primer episodio psicótico, así como la detección oportuna de las fases prodrómicas o prepsicóticas de la enfermedad.

En cuanto al primer aspecto, cabe destacar que el primer episodio psicótico es una condición que requiere mayor estudio, dado que puede haber muchas causas secundarias de la sintomatología y, en ocasiones, se formulan dictámenes erróneos de esquizofrenia. En un estudio realizado en dicho Instituto y que incluyó a 125 pacientes, se diagnosticaron 11 pacientes con encefalitis viral cuyos síntomas principales correspondían a un primer episodio de psicosis.<sup>7</sup>

Por otro lado, en el mismo Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía el estudio de la fase prodrómica de la esquizofrenia se ha encausado en un servicio clínico bien constituido, dedicado a identificar y dar seguimiento a las personas con estas características. Lo anterior con el objetivo de implementar estrategias para retrasar la aparición de un primer episodio de psicosis y dar tratamiento lo más temprano posible, ya que se sabe que mientras más tiempo se mantenga el cuadro psicótico sin tratamiento, peor el pronóstico.<sup>8</sup> Hasta el momento se han detectado 12 casos, de los cuales tres han presentado transición a un estado psicótico, recibiendo un tratamiento efectivo durante los primeros días del inicio de este primer episodio. En otros lugares del mundo, como Estados Unidos<sup>9</sup> y Australia,<sup>10</sup> se llevan a cabo estudios de estas fases prodrómicas, los cuales informan tasas de transición a psicosis entre 35 y 40% de los sujetos estudiados.

Así mismo, en la clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", al igual que en los principales centros académicos que atienden la psicosis, se están desarrollando protocolos de investigación para identificar marcadores biológicos promisorios con ca-

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Humberto Nicolini. San Lorenzo 290, Col. Del Valle, 01300 México D.F., México. Tel.: (55) 5611 3028, extensión 111. Fax: (55) 3330 0108. Correo electrónico: nicolini\_humberto@yahoo.com

pacidad de predecir de manera certera la transición hacia psicosis. Entre éstos se encuentra el procesamiento neural de la anticipación al desagrado o a la recompensa<sup>11</sup> y la espectroscopia por resonancia magnética de protón, cuyos datos preliminares se presentan en el artículo "Incremento del glutamato en el estriado de asociación en esquizofrenia: estudio longitudinal con espectroscopia por resonancia magnética", publicado en este número de *Gaceta*.<sup>12</sup>

Por lo anterior, considero que todas las instituciones que atienden enfermos psicóticos (hospitales e institutos de salud) e incluso escuelas, deben elaborar modelos y programas de "psicoeducación" de detección temprana de esta enfermedad, dirigidos a los pacientes y sus familiares. Así mismo, es indispensable disponer de un sistema de referencia rápido y efectivo de estos pacientes, para su diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, ya que esto representa un beneficio directo para ellos y la sociedad.

## Referencias

1. **Desjarlais RR.** World mental health: problems and priorities in low-income countries. New York: Oxford University Press; 1995.
2. **Frenk-Mora J.** Alucinaciones, delirio y paranoia, síntomas de esquizofrenia. Comunicado de Prensa 341, Secretaría de Salud, México; 2005.
3. **Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, et al.** Schizophrenia manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med* 1992;22:1.
4. **Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L, Ball DE, Kessler RC, Moulis M, et al.** The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1122-1129.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR* Fourth edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
6. **Serretti A, Mandelli L, Bajo E, Cevenini N, Papili P, Mori E, et al.** The socio-economical burden of schizophrenia: A simulation of cost-offset of early intervention program in Italy. *Eur Psychiatry* 2009;24:11-16.
7. **Ramírez-Bermúdez J, Soto-Hernández JL, López-Gómez M, Mendoza-Silva M, Colin-Piana R, Campillo-Serrano C.** Frequency of neuropsychiatric signs and symptoms in patients with viral encephalitis. *Rev Neurol* 2005;41:140-144.
8. **Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR.** Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149:1183-1188.
9. **Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, et al.** Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:28-37.
10. **Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, et al.** Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res* 2003;60:21-32.
11. **Menon M, Jensen J, Vitcu I, Graff-Guerrero A, Crawley A, Smith MA, et al.** Temporal difference modeling of the blood-oxygen level dependent response during aversive conditioning in humans: effects of dopaminergic modulation. *Biol Psychiatry* 2007;62:765-772.
12. **De la Fuente-Sandoval C, Favila R, Alvarado P, León-Ortiz P, Díaz-Galvis L, Amezcua C, et al.** Incremento del glutamato en el estriado de asociación en esquizofrenia: estudio longitudinal con espectroscopia por resonancia magnética. *Gac Med Mex* 2009;146:109-113.

# Condicionantes epidemiológicos de salud y su relación con rendimiento escolar en el primer año de la carrera de medicina. Estudio de dos generaciones

Joaquín López-Bárcena,<sup>a\*</sup> Marcela González-de Cossío Ortiz,<sup>b</sup> Isidro Ávila-Martínez<sup>c</sup> y Oswaldo Teos-Aguilar<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Medicina y <sup>c</sup>Departamento de Administración Escolar, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

<sup>b</sup>Departamento de Enseñanza e Investigación, Subdirección General Médica, ISSSTE, México D.F., México

<sup>d</sup>Departamento de Psicología, Universidad Tecnológica de México, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 14 de octubre de 2008

Aceptado: 17 de octubre de 2008

## RESUMEN

**Antecedentes:** El rezago escolar en la educación superior es preocupante. En la Facultad de Medicina de la UNAM la reprobación en el primer año rebasa 50%. Existen estrategias educativas y económicas para apoyar a estos alumnos. Las condicionantes de salud física, mental, estilo de vida y entorno social pueden influir en el rendimiento escolar. El objetivo de esta investigación fue identificar factores de riesgo para la salud integral y establecer un perfil predictivo del rendimiento escolar.

**Métodos:** Se compararon condicionantes de salud del examen médico automatizado (EMA) y rendimiento escolar en dos generaciones. Se integraron cuatro grupos considerando el programa educativo, tradicional (TRAD) o alta exigencia académica (NUCE), y situación de regular o irregular.

**Resultados:** Se incluyeron 1848 alumnos. Los factores que caracterizaron a los irregulares TRAD fueron alta prevalencia de depresión, ansiedad, ideación e intento suicida, embarazo previo, relaciones personales deficientes, escuela de procedencia pública, percepción económica baja, escolaridad de los padres inferior a bachillerato y tiempo prolongado de traslado. Los irregulares NUCE tuvieron los mayores factores protectores.

**Conclusiones:** El EMA identifica factores de riesgo y protectores que influyen en el rendimiento escolar. Se estableció un perfil predictivo de fracaso escolar en el primer año del TRAD. Se recomiendan estrategias preventivas y continuar con el estudio de cohortes.

### Palabras clave:

Rendimiento académico, estudiantes de medicina, condicionantes de salud

## SUMMARY

**Background:** Academic drop outs at the university level is a serious problem. At the School of Medicine of the UNAM, over 50% of students enrolled in their first year do not graduate. In order to solve this problem, the UNAM has tutoring and financial aids to help students. One area of enquiry is to analyze factors such as health status (physical and mental), lifestyle and environmental factors that may influence student's performance. The objective in the present study was to identify risk factors for overall health and establish a scholastic performance forecasting profile.

**Methods:** Health variables included in the Examen Médico Automatizado (EMA) were correlated with the academic performance in a sample of students from two generations. Four groups were conformed and the variables that were analyzed included traditional academic program (TRAD), high academic demand and having a status as regular or irregular student.

**Results:** 1,848 students were included in the study. The risk factors that characterized students in the TRAD program and had an irregular status were: signs of depression, anxiety, suicidal ideation and suicidal intent, prior pregnancy, poor interpersonal relationships, public school education, low income, parents with less than college education and long commutes from home to school. Students with an irregular status belonging to the high academic demand, reported the strongest protective factors against school failure.

**Conclusions:** The EMA test identifies risk and protective factors that have an influence on student's academic performance. A forecasting failure profile was established among first year of students enrolled in the TRAD program. We suggest strategies that should be implemented and to continue studying cohorts of graduating students.

### Key words:

Academic performance, medical students, health factors

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Joaquín López-Bárcena. Magdalena 434-102, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, 03100 México D.F., México. Correo electrónico: joalob@servidor.unam.mx

## Introducción

Para las escuelas de medicina es relevante establecer las estrategias que prevengan el rezago académico y que permitan la óptima formación de los estudiantes tanto en lo académico como en los componentes de desarrollo humano, como la salud física, el estado emocional, la relación familiar, con la comunidad y la situación económica, entre otros.<sup>1,2</sup>

Es de esperar un buen resultado en el rendimiento académico de los alumnos que ingresan a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), toda vez que el cupo es limitado y la demanda es muy alta. Los principales criterios para el ingreso son los de mayor rigor académico tanto para los egresados del sistema de bachillerato propio, a quienes se les exige que hayan terminado en los tres años establecidos y tengan los más altos promedios, así como a los estudiantes provenientes de escuelas públicas y privadas externas, para los que es requisito sustentar el examen de selección a la licenciatura y alcanzar las más altas puntuaciones para ingresar.

A cada nueva generación, constituida en promedio por 1000 alumnos, se le aplica dos evaluaciones diagnósticas: una de salud y otra académica. La primera es el examen médico automatizado (EMA), instrumento estructurado que responde personalmente el alumno al ingresar a la Facultad, el cual explora condicionantes epidemiológicos de salud y permite identificar factores de riesgo y protectores en los estudiantes universitarios. La segunda explora conocimientos generales del bachillerato, dominio del español y el inglés. A los 200 estudiantes con mayor puntuación se les aplica un cuestionario sobre prácticas de estudio y se les realiza una entrevista para seleccionar a quienes por su potencial e interés se incorporarán al Programa Universitario de Alta Excelencia Académica (PAEA), que en la Facultad de Medicina es denominado Núcleos de Calidad Educativa (NUCE). En este programa, además del plan de estudios vigente, se incluyen actividades que propicien mayor competitividad académica a través de innovaciones educativas, aprendizaje autodirigido y acercamiento temprano a la investigación, lo cual implica que los alumnos realicen un mayor esfuerzo para mantener un alto promedio académico y permanecer en el programa. Los demás alumnos se incorporan al plan de estudios vigente, que para este trabajo hemos denominado programa tradicional (TRAD).

Para los alumnos en ambos programas es requisito aprobar las seis asignaturas del primer año para promover al segundo. En tres de ellas, Anatomía, Bioquímica y Biología del Desarrollo, ha sido una constante en los últimos años que se presente alta proporción de reprobación, que alcanza cifras superiores a 50%, lo cual ocasiona aumento en la duración de la carrera y afecta la eficiencia terminal. Ésta es una de las grandes preocupaciones para nuestra Facultad, la Universidad y, en general, para la educación superior del país.<sup>3</sup>

Ante esto, es necesario investigar, además de los aspectos académicos, otros que pueden influir en el rendimiento escolar. En este estudio se investigan factores de riesgo a partir de condicionantes epidemiológicos de salud física,

mental, de estilo de vida y del entorno social, que constituyen el enfoque fundamental del análisis.

## Objetivo

Definir perfiles de los alumnos con base en condicionantes epidemiológicos de salud que tengan valor predictivo para caracterizar a los más susceptibles a bajo rendimiento escolar.

## Propósito

Contribuir a disminuir los índices de reprobación, junto con las estrategias de apoyo al aprendizaje (mejoramiento de planes y programas de estudio, cursos propedéuticos, infraestructura, equipamiento y becas, entre otros), a través de intervenciones dirigidas a fortalecer la salud integral que coadyuven en el mejoramiento de los aspectos físicos, mentales, del entorno social y del estilo de vida de los estudiantes de medicina desde el primer año de la carrera.

## Material y métodos

El universo se integró con los alumnos de primer ingreso a la Facultad de Medicina correspondientes a las generaciones 2003 y 2004, por lo que no se consideraron los alumnos rezagados. Se incluyeron los que presentaron el EMA y que conforme a la lectura óptica, a través de la cual se procesan las tres cédulas que lo constituyen, proporcionaron información útil para el análisis.

De la información que contiene el EMA para la evaluación de cada uno de los condicionantes, se seleccionaron las siguientes escalas y variables:

1. *Salud física*: a través de dos escalas, una sobre percepción general de salud y otra sobre trastornos de salud, con 19 subescalas relacionadas con entidades nosológicas específicas o síntomas cardinales.
2. *Salud mental*: con las escalas sobre ideación e intento suicida, trastornos del humor (ansiedad y depresión), percepción general y por grupo social de relaciones interpersonales, trastornos de la conducta alimentaria y violencia física o verbal.
3. *Estilo de vida*: con escalas y variables relacionadas con adicciones, salud sexual y reproductiva y uso del tiempo libre.
4. *Entorno social*: con escalas y variables que exploran cohesión familiar, proyecto de vida a 10 años, escuela de procedencia, tiempo de traslado a la escuela, percepción de la situación económica y escolaridad de los padres.<sup>4</sup>

Con esta información se constituyó la primera base de datos.

Los resultados sobre el rendimiento académico se obtuvieron de la Secretaría de Servicios Escolares de la Facultad de Medicina después de haber cursado el primer año cada una de las dos generaciones. Se consideraron regulares los alumnos que aprobaron todas las asignaturas del primer

**Cuadro I.** Distribución de frecuencias y porcentajes de la muestra por sexo y grupo de análisis

Sexo	Regulares NUCE		Irregulares NUCE		Regulares TRAD		Irregulares TRAD		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Masculino	73	48.3	32	40.0	173	39.7	346	29.3	624	33.8
Femenino	78	51.7	48	60.0	263	60.3	835	70.7	1224	66.2
Total	151	100.0	80	100.0	436	100.0	1181	100.0	1848	100.0

NUCE = Programa Núcleos de Calidad Educativa, TRAD = Programa tradicional.

año. Los alumnos irregulares corresponden a los que no aprobaron una o más asignaturas y que por tanto no fueron promovidos. La población de alumnos se dividió en cuatro grupos: alumnos regulares del programa NUCE, alumnos irregulares del programa NUCE, alumnos regulares del programa TRAD y alumnos irregulares del programa TRAD. Esta información conformó la segunda base de datos.

Ambas bases de datos se combinaron para un análisis cruzado entre los cuatro grupos y los factores de riesgo y factores protectores de las cuatro condicionantes que explora el EMA. Los datos se analizaron con el paquete SPSS versión 10.0 y se usaron cuadros de contingencia con pruebas de  $\chi^2$  para las variables en nivel de medición nominal, prueba de Kruskal-Wallis para los datos en nivel ordinal y análisis de varianza de una entrada con *test post hoc* de Tamhane para los datos en nivel de intervalo.

## Resultados

De 1907 alumnos inscritos de primer ingreso en las dos generaciones analizadas, 1848 reunieron los criterios para quedar incluidos en el estudio: 33.8 % hombres y 66.2% mujeres, distribuidos en los cuatro grupos conforme a su

ubicación en cada programa (NUCE 231 y TRAD 1617) y a su condición de rendimiento escolar (regulares 587 e irregulares 1261) (Cuadro I).

En los factores del condicionante de salud física, en promedio 11% del total de la población estudiada informó percibir mal su salud en general y respecto a los trastornos de salud hubo baja positividad en las 19 subescalas relacionadas con entidades nosológicas específicas o con síntomas cardinales. Las diferencias no fueron significativas.

En los factores de salud mental, para la escala de ideación e intento suicida la prevalencia para el total de alumnos fue 0.83%. En las variables estudiadas: "has tenido la sensación de que no vale la pena vivir", "has vivido situaciones en las que has deseado dejar de existir", "has pensado que más vale morir que vivir" y "has pensado en intentar quitarte la vida", los alumnos irregulares TRAD tuvieron la mayor prevalencia, con diferencias significativas al contrastarlos con alumnos del programa NUCE. Los alumnos irregulares NUCE tuvieron los informes más bajos o incluso nulos a variables de esta escala (Cuadro II).

En la escala de trastornos del humor se encontraron diferencias significativas para los factores de ansiedad y depresión, con mayor prevalencia de positividad a estos problemas en los alumnos irregulares del programa TRAD

**Cuadro II.** Escala de ideación suicida. Resultados de la prueba post hoc

(I) Situación escolar	(J) Situación escolar	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Significancia (valor de p)	IC 95%	
					Bajo	Alto
Regulares NUCE	Irregulares NUCE	0.03574	0.04318	0.957	-0.0789	0.1504
	Regulares TRAD	-0.12736	0.0454	0.031	-0.2474	-0.0073
	Irregulares TRAD	-0.18643	0.03932	0	-0.2906	-0.0823
Irregulares NUCE	Regulares NUCE	-0.03574	0.04318	0.957	-0.1504	0.0789
	Regulares TRAD	-0.16309	0.04237	0.001	-0.2753	-0.0509
	Irregulares TRAD	-0.22217	0.03577	0	-0.3173	-0.1271
Regulares TRAD	Regulares NUCE	0.12736	0.0454	0.031	0.0073	0.2474
	Irregulares NUCE	0.16309	0.04237	0.001	0.0509	0.2753
	Irregulares TRAD	-0.05907	0.03843	0.55	-0.1604	0.0423
Irregulares TRAD	Regulares NUCE	0.18643	0.03932	0	0.0823	0.2906
	Irregulares NUCE	0.22217	0.03577	0	0.1271	0.3173
	Regulares TRAD	0.05907	0.03843	0.55	-0.0423	0.1604

NUCE = Programa Núcleos de Calidad Educativa, TRAD = Programa tradicional.

**Cuadro III.** Escala de trastornos del humor. Resultados de la prueba post hoc

Factor	(I) Situación escolar	(J) Situación escolar	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Significancia (valor de p)	IC 95%	
						Bajo	Alto
Factor depresión	Regulares NUCE	Irregulares NUCE	0.15712	0.15956	0.906	-0.2678	0.5821
		Regulares TRAD	-0.21894	0.12183	0.367	-0.5417	0.1038
		Irregulares TRAD	-0.37003	0.10959	0.005	-0.6612	-0.0789
	Irregulares NUCE	Regulares NUCE	-0.15712	0.15956	0.906	-0.5821	0.2678
		Regulares TRAD	-0.37606	0.14334	0.057	-0.7592	0.0071
		Irregulares TRAD	-0.52715	0.1331	0.001	-0.8847	-0.1696
	Regulares TRAD	Regulares NUCE	0.21894	0.12183	0.367	-0.1038	0.5417
		Irregulares NUCE	0.37606	0.14334	0.057	-0.0071	0.7592
		Irregulares TRAD	-0.15109	0.08425	0.367	-0.3734	0.0712
	Irregulares TRAD	Regulares NUCE	0.37003	0.10959	0.005	0.0789	0.6612
		Irregulares NUCE	0.52715	0.1331	0.001	0.1696	0.8847
		Regulares TRAD	0.15109	0.08425	0.367	-0.0712	0.3734
Factor ansiedad	Regulares NUCE	Irregulares NUCE	0.09688	0.2193	0.998	-0.4876	0.6813
		Regulares TRAD	-0.27368	0.15897	0.418	-0.695	0.1476
		Irregulares TRAD	-0.53872	0.14458	0.002	-0.9229	-0.1545
	Irregulares NUCE	Regulares NUCE	-0.09688	0.2193	0.998	-0.6813	0.4876
		Regulares TRAD	-0.37056	0.19667	0.319	-0.897	0.1559
		Irregulares TRAD	-0.63560	0.18524	0.005	-1.1337	-0.1375
	Regulares TRAD	Regulares NUCE	0.27368	0.15897	0.418	-0.1476	0.695
		Irregulares NUCE	0.37056	0.19667	0.319	-0.1559	0.897
		Irregulares TRAD	-0.26504	0.1072	0.079	-0.5478	0.0177
	Irregulares TRAD	Regulares NUCE	0.53872	0.14458	0.002	0.1545	0.9229
		Irregulares NUCE	0.63560	0.18524	0.005	0.1375	1.1337
		Regulares TRAD	0.26504	0.1072	0.079	-0.0177	0.5478

NUCE = Programa Núcleos de Calidad Educativa, TRAD = Programa tradicional.

respecto a los otros grupos. En los irregulares NUCE nuevamente se observaron las cifras más bajas (Cuadro III).

En la escala para explorar las relaciones interpersonales mediante la prueba de Kruskal-Wallis, se observó que el grupo de alumnos irregulares NUCE tuvo las mejores relaciones interpersonales en lo general (Cuadro IV). El análisis de la distribución de frecuencias mostró diferencias significativas en las relaciones con los hermanos ( $\chi^2=8.34$ ,  $p=0.03$ ), los profesores ( $\chi^2=26.60$ ,  $p<0.001$ ), los amigos ( $\chi^2=20.00$ ,  $p<0.001$ ) los vecinos ( $\chi^2=14.99$ ,  $p=0.002$ ) y otros parientes ( $\chi^2=17.17$ ,  $p=0.001$ ); se destacó la mejor relación con los

**Cuadro IV.** Escala de relaciones interpersonales. Distribución de frecuencias por rango

Relación	NUCE (%)		TRAD (%)		Total
	Regulares	Irregulares	Regulares	Irregulares	
Mala	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
Regular	10.5	4.6	16.6	15.9	15.1
Buena	89.5	95.4	83.4	84.0	84.8
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

$\chi^2=8.95$ ,  $p=0.03$ .

NUCE = Programa Núcleos de Calidad Educativa, TRAD = Programa tradicional.

profesores por parte de los alumnos NUCE (Cuadro V). En las escalas de trastornos relacionados con la conducta alimentaria y violencia física y verbal (en la familia, escuela y la comunidad) no se encontraron diferencias significativas entre los cuatro grupos.

En los factores sobre estilo de vida, en la escala correspondiente a adicciones destacó el consumo de alcohol, con un informe de consumo vigente en promedio de 67% de los NUCE y 43% de los TRAD; informaron nunca haber consumido 23% de los NUCE y 42.5% de los TRAD; la brecha entre ambos programas para los que ya dejaron de consumir fue menor que las anteriores (Cuadro VI). En el análisis de los estudiantes consumidores, con la prueba de Kruskal-Wallis se encontraron diferencias significativas en la edad de inicio (Cuadro VII) y frecuencia de consumo (Cuadro VIII); en la primera se identificó que el mayor porcentaje de quienes iniciaron antes de los 15 años correspondió a los alumnos irregulares NUCE (21.3%) y el menor a los irregulares TRAD (10.3%), en tanto que el mayor porcentaje de alumnos que iniciaron después de los 17 años correspondió a los irregulares TRAD. En cuanto a la frecuencia de consumo, los datos obtenidos señalan que si bien más de 60% consume solamente de una a tres veces al año, más alumnos NUCE informaron consumir con más frecuencia, en comparación con los del TRAD, pero no se observaron diferencias relevantes entre los alumnos regulares y los irregulares.

**Cuadro V.** Variables de la escala de relaciones interpersonales. Distribución de los porcentajes de frecuencia

Grupo de relación	Tipo	NUCE (%)		TRAD (%)		Total
		Regulares	Irregulares	Regulares	Irregulares	
Hermanos $\chi^2=8.34, p=0.038$	Muy Buena	57.8	68.1	55.1	52.6	54.3
	Buena	37.8	31.9	40.5	42.2	41.0
	Indiferente	2.2	0	2.1	2.3	2.1
	Mala	2.2	0	2.3	3.0	2.6
Profesores $\chi^2=26.60, p<0.001$	Muy Buena	35.4	48.0	25.1	25.7	27.4
	Buena	63.2	49.3	68.1	67.4	66.4
	Indiferente	1.4	2.7	6.5	6.3	5.8
	Mala	0	0	0.3	0.6	0.4
Amigos $\chi^2=20.00, p<0.001$	Muy Buena	77.1	74.7	60.1	61.3	62.9
	Buena	22.9	24.0	37.6	37.0	35.4
	Indiferente	0	1.	1.3	0.9	0.9
	Mala	0	0	1.0	0.9	0.8
Vecinos $\chi^2=14.99, p=0.002$	Muy Buena	14.6	14.7	6.3	9.5	9.4
	Buena	51.4	58.7	50.5	55.1	53.9
	Indiferente	31.9	25.3	39.9	30.5	32.6
	Mala	2.1	1.3	3.3	4.8	4.1
Otros parientes $\chi^2=17.17, p=0.001$	Muy Buena	29.9	36.0	24.6	19.5	22.4
	Buena	59.7	58.7	63.7	68.2	66.0
	Indiferente	9.7	2.7	10.5	10.3	10.0
	Mala	0.7	2.7	1.3	2.0	1.7

NUCE = Programa Núcleos de Calidad Educativa, TRAD = Programa tradicional.

**Cuadro VI.** Consumo de alcohol por grupo de estudio

Consumo	NUCE (%)		TRAD (%)		Total
	Regulares	Irregulares	Regulares	Irregulares	
Sí	66.9	68.8	44.7	42.8	46.4
Nunca	23.8	22.5	43.3	42.0	40.0
Alguna vez pero ya no	9.3	8.8	11.9	15.2	13.6
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

NUCE = Programa Núcleos de Calidad Educativa, TRAD = Programa tradicional.

**Cuadro VII.** Edad de inicio del consumo de alcohol

Edad en años	NUCE (%)		TRAD (%)		Total
	Regulares	Irregulares	Regulares	Irregulares	
Antes 15	15.8	21.8	18.1	10.3	13.5
Entre 15 y 17	63.4	56.4	58.3	57.6	58.3
Después 17	20.8	21.8	23.6	32.1	28.2
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

$\chi^2=15.77, p=0.001$ .

NUCE = Programa Núcleos de Calidad Educativa, TRAD = Programa tradicional.

Respecto a la escala vida sexual y reproductiva, informaron actividad sexual 32.5% de los alumnos NUCE y 25% de los TRAD. La principal diferencia se observó en relación con haber tenido un embarazo, independientemente si fue o no planeado y si hubo nacimiento o aborto. Se informaron embarazos previos en 29 alumnos del total de los grupos, de los cuales 26 se encontraron en el grupo de irregulares del TRAD (Cuadro IX).

Respecto al uso del tiempo libre, se encontraron diferencias entre los grupos NUCE y TRAD, destacando que estos últimos llevan a cabo con menor frecuencia las siguientes actividades: ir al cine, tocar un instrumento, practicar deporte, bailar y entretenerse con la computadora (Cuadro X). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre alumnos regulares e irregulares en ambos programas.

**Cuadro VIII.** Frecuencia de consumo de alcohol

Frecuencia	NUCE (%)		TRAD (%)		Total
	Regulares	Irregulares	Regulares	Irregulares	
1-3 veces al año	42.6	40.0	62.8	69.3	62.8
1 vez al mes	34.7	32.7	28.6	24.5	27.2
1 vez a la semana	21.8	25.5	8.5	5.8	9.6
3 o más días a la semana	1.0	1.8	0.0	0.4	0.5
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

$\chi^2=49.18$ ,  $p=0.001$

NUCE = Programa Núcleos de Calidad Educativa, TRAD = Programa tradicional.

**Cuadro IX.** Variable "Has tenido un embarazo"

Embarazo	Regulares NUCE		Irregulares NUCE		Regulares TRAD		Irregulares TRAD		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sí	0	0.0	0	0.0	3	10.3	26	89.7	29	100.0
No	151	8.3	80	4.4	433	23.8	1155	63.5	1819	100.0
Total	151	8.2	80	4.3	436	23.6	1181	63.9	1848	100.0

$\chi^2=10.44$ ,  $p=0.01$ .

NUCE = Programa Núcleos de Calidad Educativa, TRAD = Programa tradicional.

**Cuadro X.** Variables de la escala "Uso del tiempo libre"

Actividad	Preferencia	NUCE (%)		TRAD (%)		Total
		Regulares	Irregulares	Regulares	Irregulares	
Ir al cine $\chi^2=16.18$ , $p=0.001$	No lo hace	7.5	11.5	16.2	19.7	17.4
	Lo hace	92.5	88.5	83.8	80.3	82.6
	Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Tocar un instrumento $\chi^2=12.81$ , $p=0.05$	No lo hace	70.1	66.7	76.0	79.5	77.3
	Lo hace	29.9	33.3	24.0	20.5	22.7
	Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Deporte $\chi^2=10.07$ , $p=0.01$	No lo hace	6.9	13.9	17.1	16.8	15.9
	Lo hace	93.1	86.1	82.9	83.2	84.1
	Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Bailar $\chi^2=17.79$ , $p<0.01$	No lo hace	25.0	31.6	43.8	39.4	38.9
	Lo hace	75.0	68.4	56.2	60.6	61.1
	Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Entretenerse con la computadora $\chi^2=23.47$ , $p<0.001$	No lo hace	17.4	13.9	24.5	31.1	27.6
	Lo hace	82.6	86.1	75.5	68.9	72.4
	Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

NUCE = Programa Núcleos de Calidad Educativa, TRAD = Programa tradicional.

En el análisis de los factores del condicionante del entorno social, en la escala de cohesión familiar, a través de la prueba *post hoc* se identificó que el grupo de alumnos irregulares NUCE tuvo la mayor cohesión respecto a los otros tres grupos (Cuadro XI). En las escalas escolaridad del padre y escolaridad de la madre, los porcentajes más altos de escolaridad menor a bachillerato fueron para el grupo de alumnos irregulares TRAD (Cuadro XII). En relación a la escuela de procedencia, el análisis de los alumnos de cada grupo mostró el siguiente comportamiento: de toda la población estudiada, 77% provenía del bachillerato UNAM, 4% de bachillerato propio de la Secretaría de Educación Pública (SEP) y 19% de escuelas privadas. En cuanto a la distribución por programa, de los 1418 alumnos de la UNAM, 3.4% quedó en el programa NUCE y 96.5% en el TRAD; de los 351 provenientes de escuelas privadas, 49.6% se ubicó en el grupo NUCE y 50.4% en el TRAD; los de escuelas de la SEP, 10.1% en el NUCE y 89.9% en el TRAD. Respecto al rendimiento escolar en el programa NUCE, los porcentajes de aprobación se presentaron en los egresados de bachille-

rato de la UNAM con 71.4%, seguidos de los de escuelas privadas con 63.3% y los de SEP 50%. En el programa TRAD, 36.7% de aprobación para alumnos provenientes de escuelas privadas; 26% para los de bachillerato UNAM y 21.1% para los de la SEP (Cuadro XIII).

Respecto al tiempo de traslado a la escuela, casi tres cuartas partes de los alumnos del programa NUCE tardaban menos de 45 minutos en llegar a su actual plantel, mientras que solo una tercera parte de los alumnos del programa tradicional ocupaba este tiempo de traslado; los que tardaban una hora correspondieron a poco más de 20% y de 50 % de los alumnos de los programas NUCE y TRAD, respectivamente; los que requerían más de dos horas para llegar a la escuela representaron menos de 3% en el programa NUCE y casi la quinta parte en los alumnos irregulares del programa TRAD (Cuadro XIV).

La percepción de la situación económica en promedio fue de muy buena en menos de 4% de los alumnos regulares e irregulares del plan TRAD, mientras que en los del programa NUCE fue superior a 15%, con una diferencia mayor en

**Cuadro XI.** Escala de "Cohesión familiar". Resultados del análisis *post hoc*

(I) Situación escolar	(J) Situación escolar	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Significancia (valor de p)	95% IC	
					Bajo	Alto
Regulares NUCE	Irregulares NUCE	-0.87422*	0.42948	0.042	-1.7166	-0.0319
	Regulares TRAD	-0.08057	0.29342	0.784	-0.6561	0.4949
	Irregulares TRAD	-0.42049	0.26842	0.117	-0.947	0.106
Irregulares NUCE	Regulares NUCE	0.87422	0.42948	0.042	0.0319	1.7166
	Regulares TRAD	0.79365	0.37837	0.036	0.0515	1.5358
	Irregulares TRAD	0.45373	0.35934	0.207	-0.251	1.1585
Regulares TRAD	Regulares NUCE	0.08057	0.29342	0.784	-0.4949	0.6561
	Irregulares NUCE	-0.79365	0.37837	0.036	-1.5358	-0.0515
	Irregulares TRAD	-0.33992	0.17541	0.053	-0.684	0.0041
Irregulares TRAD	Regulares NUCE	0.42049	0.26842	0.117	-0.106	0.947
	Irregulares NUCE	-0.45373	0.35934	0.207	-1.1585	0.251
	Regulares TRAD	0.33992	0.17541	0.053	-0.0041	0.684

NUCE = Programa Núcleos de Calidad Educativa, TRAD = Programa tradicional.

**Cuadro XII.** Escolaridad de los padres

Familiar	Nivel máximo	NUCE (%)		TRAD (%)		Total
		Regulares	Irregulares	Regulares	Irregulares	
Escolaridad padre $\chi^2=145.55, p<0.001$	Secundaria o menos	5.6	5.2	24.9	35.3	29.1
	Bachillerato o técnica	7.7	18.2	21.5	25.0	22.5
	Licenciatura o más	86.7	76.6	53.5	39.7	48.4
Escolaridad madre $\chi^2=187.34, p<0.001$	Secundaria o menos	12.5	10.3	30.4	42.5	35.8
	Bachillerato o técnica	27.8	33.3	38.3	34.5	34.8
	Licenciatura o más	59.7	56.4	31.3	23.0	29.4

NUCE = Programa Núcleos de Calidad Educativa, TRAD = Programa tradicional.

**Cuadro XIII.** Rendimiento por Programa y escuela de procedencia

Escuela de procedencia	Regulares		Irregulares		Total	
	n	%	n	%	n	%
Alumnos en el programa NUCE						
UNAM	35	71.4	14	28.6	49	100
SEP	4	50.0	4	50.0	8	100
Privada	112	64.3	62	35.7	174	100
Alumnos en el programa tradicional						
UNAM	356	26.0	1013	74.0	1369	100
SEP	15	21.2	56	78.8	71	100
Privada	65	36.7	112	63.3	177	100

UNAM, 1418 alumnos; SEP, 79 alumnos; Privada, 351 alumnos.  
NUCE = Programa Núcleos de calidad educativa, TRAD = Programa tradicional.

los irregulares. El otro extremo, con calificación de mala o muy mala, 2 y 6% de los alumnos NUCE y TRAD, respectivamente. En aproximadamente la mitad de los alumnos del programa NUCE, la apreciación fue de buena y en los del programa TRAD de regular (Cuadro XV).

El proyecto de vida a 10 años estuvo definido en los cuatro grupos en cerca de 90%. Al desagregar la escala general en tres subescalas: establecer una familia, mejoría de la situación socioeconómica y desempeño profesional, se encontraron diferencias solamente en la segunda subescala para el grupo de regulares NUCE en comparación con los otros grupos (Cuadro XVI).

## Discusión

En cuanto a las condicionantes de salud física, como era de esperar dada la edad de la población estudiada y de su condición de estudiantes de nivel superior en un medio urbano, prácticamente la totalidad se encontraba sin enfermedades que interfirieran en el desempeño académico, situación que se reflejó en las escalas de percepción general de salud y trastornos de salud.

Con una brecha de 10% se observó mayor reprobación en las mujeres que en los hombres, situación que tiene mayor relevancia cuando se considera la tendencia a la feminización de la matrícula.

**Cuadro XIV.** Tiempo para llegar a la escuela

Tiempo	NUCE (%)		TRAD (%)		Total
	Regulares	Irregulares	Regulares	Irregulares	
< 45 min.	70.3	75.6	31.8	27.7	34.4
1 hora	26.9	21.8	51.0	51.9	48.3
≥ 2 horas	2.8	2.6	17.2	20.4	17.4
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

$\chi^2=155.90$ ,  $p<0.001$ .

NUCE = Programa Núcleos de Calidad Educativa, TRAD = Programa tradicional.

Como lo refieren otros autores,<sup>5</sup> los principales problemas de los jóvenes se encuentran en los aspectos psicosociales, situación que en este estudio se reflejó en los factores del condicionante de salud mental, particularmente en la escala de trastornos del humor, ya que destacan los factores de depresión y ansiedad como altamente predictivos para caracterizar al grupo de alumnos del programa TRAD, sobre todo los irregulares. En ideación suicida se identificó mayor prevalencia en los alumnos del programa TRAD, sin que esto marque una diferencia significativa respecto a la predicción de reprobación. En cuanto a la depresión es contundente que los alumnos irregulares del programa TRAD tuvieron una mayor tendencia a sentirse con miedo no solo a desmayarse en público, sino ante todo lo que tienen que hacer, situación que puede representar dificultades para enfrentarse a las actividades educativas grupales y para tomar decisiones, aspecto fundamental en la formación del médico. En contraste, los alumnos irregulares del programa NUCE, que en general tienen la prevalencia más baja en esta escala, resaltó que ninguno informó miedo de desmayarse en público, lo que pudiera ser congruente con la situación del alto informe de buenas relaciones interpersonales de este grupo, aunque ambos factores, potencialmente protectores, no resultaron tales en la aprobación del año escolar.

La escala de relaciones interpersonales también discrimina de la misma manera que las previas, aunque con

**Cuadro XV.** Cómo se percibe la situación económica

Percepción	NUCE (%)		TRAD (%)		Total
	Regulares	Irregulares	Regulares	Irregulares	
Muy buena	14.3	20.5	3.6	3.9	5.4
Buena	52.4	48.7	39.3	37.2	39.5
Regular	32.0	28.2	51.4	50.4	48.2
Mala	1.4	2.6	5.0	7.4	6.1
Muy mala	0.0	0.0	0.7	1.0	0.8

$\chi^2=72.59$ ,  $p<0.001$ .

NUCE = Programa Núcleos de Calidad Educativa, TRAD = Programa tradicional.

menor potencial predictivo ya que en algunas de las variables las brechas entre los porcentajes de los dos subgrupos de alumnos del programa TRAD y del NUCE son muy cortas, situación que permite distinguir a los irregulares TRAD de los regulares NUCE, pero nuevamente no es útil para predecir el rendimiento académico de los alumnos irregulares NUCE, en los que por el contrario se identificó mejor relación interpersonal.

En los condicionantes de estilo de vida, en la escala de adicciones predominó el consumo de alcohol en una proporción cercana a la mitad de la población estudiada. La prevalencia del consumo y la edad más temprana de inicio fue mayor en el grupo con mejor percepción de la situación económica. Si bien no se encontró valor predictivo en esta escala en relación con el rendimiento académico, debe considerarse que solo se estudió un año escolar y que sería necesario el seguimiento de la cohorte para valorar la repercusión académica en el mediano y largo plazo.

Sobre la escala de salud sexual y reproductiva, la variable con valor predictivo significativo que se identificó fue el informe de haber tenido un embarazo y se destacó que aun cuando la proporción de embarazos en la población estudiada es baja, no mayor a 2%, casi 90% de los estudiantes que contestaron afirmativamente esta variable quedaron incluidos en el grupo de irregulares TRAD. También se hace notar que en el grupo de alumnos del programa NUCE no se informó ningún caso de embarazo previo.

En la escala del uso del tiempo libre, de los entretenimientos que se exploraron predominaron los alumnos del programa NUCE, los regulares con tendencia a las más activas como ir al cine, realizar deporte y bailar; los irregulares tocaban más algún instrumento o pasaban el tiempo con la computadora. Sin embargo, ninguna de las variables mostró valor predictivo para el rendimiento escolar.

En cuanto a los factores del entorno social, aunque existieron diferencias significativas entre los grupos NUCE y

TRAD, la escala de cohesión familiar no permitió predecir a los alumnos en riesgo de reprobación, más aún, los alumnos NUCE irregulares informaron datos de una relación familiar muy estrecha y de un importante apoyo para resolver los problemas. Estos factores, que en principio son protectores, parecen no tener influencia positiva en este grupo de alumnos, incluso plantea un posible efecto negativo.

Respecto al rendimiento escolar por escuela de procedencia hubo dos aspectos que merecen atención: por un lado, la forma de ingreso a la UNAM y, por otra, la inclusión en el programa NUCE. Como se mencionó al principio, dadas las características para el ingreso a la Facultad de Medicina, era de esperar que en general no hubiera índices de reprobación elevados y que fueran significativamente más bajos en los alumnos NUCE, sin importar la escuela de procedencia, ya que en el proceso de inclusión a ese programa cumplieron con los mismos criterios. Sin embargo, el comportamiento no se mostró de esta manera y se observa que los alumnos que realizaron el bachillerato en la UNAM, que ingresaron por haber cumplido con los requisitos académicos establecidos por la Facultad de Medicina y fueron incluidos en el programa NUCE, tuvieron la menor proporción de reprobación respecto a los de escuelas privadas y de la SEP, quienes ingresaron a la UNAM a través del examen de selección.

Por cada alumno irregular del programa NUCE, existieron 2.5, 1.8 y 1 regulares que provenían de la UNAM, de escuelas privadas y de la SEP, respectivamente. En una relación inversa, por cada alumno aprobado en el programa TRAD hubo 2.8, 1.7 y 3.7 alumnos irregulares, respectivamente. Englobando ambos programas, de cada 10 alumnos que ingresaron, reprobaron en el mismo orden 7, 5 y 8 alumnos conforme a la escuela de procedencia. En el mismo tenor, se observó que los del grupo TRAD con mayor índice de aprobación fueron los de escuelas privadas, en contraste con los de la SEP, con los más bajos, y que también

**Cuadro XVI.** Escala de proyecto de vida, factor de mejora de la situación socioeconómica por grupo de análisis. Resultados de la prueba pos hoc

(I) Situación escolar	(J) Situación escolar	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Significancia (valor de p)	IC 95%	
					Bajo	Alto
Regulares NUCE	Irregulares NUCE	0.03086	0.03144	0.327	-0.0308	0.0925
	Regulares TRAD	0.05859	0.02141	0.006	0.0166	0.1006
	Irregulares TRAD	0.05347	0.01959	0.006	0.0150	0.0919
Irregulares NUCE	Regulares NUCE	-0.03086	0.03144	0.327	-0.0925	0.0308
	Regulares TRAD	0.02774	0.02771	0.317	-0.0266	0.0821
	Irregulares TRAD	0.02261	0.02633	0.391	-0.0290	0.0742
Regulares TRAD	Regulares NUCE	-0.05859	0.02141	0.006	-0.1006	-0.0166
	Irregulares NUCE	-0.02774	0.02771	0.317	-0.0821	0.0266
	Irregulares TRAD	-0.00512	0.01277	0.688	-0.0302	0.0199
Irregulares TRAD	Regulares NUCE	-0.05347	0.01959	0.006	-0.0919	-0.0150
	Irregulares NUCE	-0.02261	0.02633	0.391	-0.0742	0.0290
	Regulares TRAD	0.00512	0.01277	0.688	-0.0199	0.0302

NUCE = Programa Núcleos de Calidad Educativa, TRAD = Programa tradicional.

ingresaron por el examen de selección a la UNAM, lo que teóricamente los pondría en igualdad de condiciones académicas.

Llama la atención que los alumnos incluidos en el programa NUCE, habiendo cumplido con resultados similares tanto en las evaluaciones cognitivas, la de habilidades psicosociales y el interés por participar en el programa, lo que en teoría los haría un grupo homogéneo y con mayor potencial para un mejor rendimiento, se presentara una tasa de reprobación superior a 10%, máxima esperada.

El tiempo de traslado y la percepción de la situación económica marcan una fuerte diferencia entre los grupos NUCE y TRAD, particularmente con los irregulares. En este último grupo destacó la baja escolaridad de ambos padres, con una significancia que permite considerarla una variable predictiva. Nuevamente se destaca la falta de relación entre esta escala y los alumnos NUCE irregulares.

El EMA resultó ser un instrumento útil para identificar factores de riesgo y protectores que influyen en el rendimiento escolar. Existen factores no académicos relacionados con condicionantes de salud integral, que permiten establecer al ingreso un perfil predictivo de los alumnos con riesgo de fracaso escolar en el primer año en el programa tradicional de la carrera de medicina de la Facultad de Medicina de la UNAM, con el consecuente impacto en el estudiante, en la eficiencia terminal y en los aspectos organizacionales y financieros de la Institución.

Dicho perfil está caracterizado por mayor prevalencia de trastornos del humor con ansiedad y depresión, pensamientos relacionados con la ideación suicida, deficientes relaciones interpersonales, escuela de procedencia pública, tiempo de traslado a la escuela de dos o más horas, escolaridad del padre o de la madre inferior a bachillerato y embarazo previo.

Por otro lado, las escalas y variables analizadas desde el punto de vista de rendimiento académico, no permiten identificar a los alumnos con mayor riesgo de ser irregulares en el programa NUCE.

Independiente a la escuela de procedencia y el proceso de selección, el índice de reprobación fue muy alto, aunque menor en los provenientes de escuelas privadas.

La información obtenida en estudios como éste permite plantear estrategias preventivas tendientes a disminuir el rezago académico con alcance de los estilos de vida, con especial atención a la salud reproductiva, el consumo de alcohol y el uso del tiempo libre; el reforzamiento del entorno familiar, así como otras variables de los condicionantes sociales.

Es contundente que el aspecto psicológico requiere un programa permanente que atienda a los alumnos positivos a las escalas de ideación e intento suicida y trastornos del humor que se indagaron en el EMA. También consideramos relevante incorporar un programa que permita incursionar

en el entorno familiar de los alumnos con alto riesgo. Ambos programas, así como otros que puedan surgir, pueden articularse de manera institucional con la participación multidisciplinaria de otras carreras como Psicología y Trabajo Social.

Si bien los condicionantes epidemiológicos estudiados pueden predecir qué alumnos tienen altas probabilidades de formar parte de grupos de alto rendimiento académico, el presente estudio muestra que los alumnos irregulares NUCE tienen un comportamiento diferente de los alumnos irregulares del programa TRAD, ya que los condicionantes de salud integral explorados no permiten predecir quiénes pueden reprobado, que incluso en algunas variables muestran menos factores de riesgo, incluyendo los psicológicos, lo que aunado a que cuentan con mayor cohesión familiar, pudiera representar menor autonomía y menor preocupación por las consecuencias que representa el fracaso escolar.<sup>6</sup> Por tanto, es tema de interés investigar cuándo un factor protector se convierte en riesgo.

Por otro lado, en el proceso de selección de los alumnos para el Programa de Alto Rendimiento Académico habrá que incluir otros instrumentos que permitan identificar en forma predictiva a los que tengan alto riesgo de fracaso escolar, entre ellos sería importante considerar los aspectos relacionados con la vocación por la carrera y la motivación de haber ingresado a la Facultad de Medicina de la UNAM.

El análisis de la trayectoria escolar por cohortes resulta de alto valor, ya que posibilita la detección de suspensiones y la continuidad del recorrido escolar, así como diversas entradas y salidas,<sup>7</sup> por lo que es recomendable el seguimiento longitudinal de estos grupos por cohorte a fin de identificar el efecto de las intervenciones que se realicen.

## Referencias

1. **Ferguson E, James D, Madeley L.** Factors associated with success in medical school: systematic review of the literature. *BMJ* 2002;324:952-957.
2. **Yates J, James D.** Predicting the "strugglers": a case-control study of students at Nottingham University Medical School. *BMJ* 2006; 332:1009-1013.
3. **Romo A, Hernández P.** Deserción y repitencia en la educación superior en México: IESALC/UNESCO;2005. p.3-24.
4. Examen Médico Automatizado 2002. Libro electrónico. Disco Compacto. Dirección General de Servicios Médicos UNAM, Programa Universitario de Investigación en Salud UNAM. ISBN: 970-32-1770-2.
5. **Moreno E.** Servicios de salud para adolescentes y jóvenes. Los desafíos de acceso y calidad. Encuentro Internacional sobre salud adolescente, Cartagena de Indias, mayo de 1995.
6. Programa de Salud Integral del Adolescente. Familia y adolescencia: Indicadores de salud. Manual de aplicación de instrumentos. Washington, DC:Kellogg Foundation. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Programa de Salud Integral del Adolescente; 1996.
7. **Roa R, Duarte M, Cruz M, Cedillo R, De la Cruz A, González A, et al.** Estudio sobre retención y deserción en un grupo de instituciones mexicanas de educación superior. Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior (ANUIES), presentado en Seminario Internacional "Rezago y deserción en la educación superior" 2005.

# Tumores del estroma gastrointestinal. Análisis de factores pronósticos en un grupo de pacientes mexicanos

Heriberto Medina-Franco,\* Juan Ramón Aguilar-Jiménez y Jorge Zerón Medina-Cuairán

Dirección de Cirugía, Sección de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 13 de noviembre de 2008

Aceptado: 14 de noviembre de 2008

## RESUMEN

**Antecedentes:** Los factores pronósticos para tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son controversiales. El objetivo fue analizar las características clinicopatológicas, así como los factores pronósticos en una población mexicana.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de GIST en un centro de referencia de México, de 1997 a 2007. Se analizaron factores demográficos, clínicos e histopatológicos. Se construyeron curvas de supervivencia con el método de Kaplan-Meier y se compararon por el método de log rank. El análisis multivariado se realizó con la prueba de regresión de Cox.

**Resultados.** Se incluyeron 62 pacientes. La localización más frecuente fue el intestino. El tamaño tumoral medio fue 7.5 cm. La tinción para c-kit y p53 fue positiva en 92 y 32.3% de los tumores, respectivamente. La mediana de seguimiento fue 37 meses, la supervivencia global y la libre de enfermedad a cinco años fueron de 76 y 59%, respectivamente. En el análisis univariado, los factores pronósticos favorables fueron sexo femenino, baja cuenta mitótica, tamaño tumoral <10 cm, ausencia de necrosis y negatividad para p53; sin embargo, solo esta última conservó su significancia en el análisis multivariado.

**Conclusiones:** p53 es el factor pronóstico más importante independientemente del tamaño tumoral e índice mitótico.

### Palabras clave:

Tumores del estroma gastrointestinal, factores pronósticos, supervivencia, p53

## SUMMARY

**Background:** Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are uncommon and their prognostic factors remain controversial. The objective of this study was to analyze the clinical and pathological characteristics as well as the prognostic factors of GIST in a sample of Mexican patients.

**Methods:** We retrospectively analyzed patients admitted with a diagnosis of GIST to a reference center in Mexico between 1997-2007. We analyzed demographic, clinical and histopathological factors of GIST and constructed Kaplan-Meier survival curves which were compared using the log-rank test. Multivariate analysis was performed using the Cox regression test.

**Results:** Sixty-two patients were included. The most common tumor site was the small bowel (46.8%). Median tumor size was 7.5 cm. The c-kit and p53 immunohistochemistry were positive in 92% and 32.3% of cases, respectively. With a median follow-up of 37 months, the 5 year overall survival and disease free survival were 76.05% and 59%, respectively. By univariate analysis, favourable prognostic factors included being female, a low mitotic rate, tumour size <10 cm, absence of tumour necrosis and negative immunoreactivity for p53; however, only the latter remained significant in the multivariate analysis.

**Conclusions:** P53 is the strongest prognostic factor independently from mitotic rate or tumour size.

### Key words:

Gastrointestinal stromal tumors, prognostic factors, survival, p53

## Introducción

Los tumores estromales del tracto gastrointestinal (GIST) son tumores raros. Se estiman 10 a 20 casos nuevos por cada millón de habitantes cada año.<sup>1</sup> No obstante, son las neoplasias mesenquimatosas más frecuentes del tracto gastrointestinal. Hasta 1990, estas neoplasias gastrointestinales eran consideradas leiomiomas debido a sus

características histopatológicas. Sin embargo, el análisis inmunohistoquímico demostró la ausencia de marcadores musculares típicos de los leiomiomas, por lo que un gran número de expertos consideró la necesidad de no utilizar el concepto sarcoma al referirse a ellos. En 1983, Mazur y Clark acuñaron el término GIST (*gastrointestinal stromal tumor*) para referirse a las neoplasias gastrointestinales no epiteliales sin características ultraestructurales de

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Heriberto Medina-Franco. Dirección de Cirugía, Sección de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14000 México D.F., México. Tel. y fax: (55) 5573 9321. Correo electrónico: herimd@hotmail.com

músculo liso o positividad inmunohistoquímica para células de Schwann (antígeno S100).<sup>2</sup>

La etiología molecular o el origen celular de estos tumores no se conocía hasta 1998, cuando Hirota y colaboradores secuenciaron el protooncogen c-kit en 46 de 49 GIST, revelando mutaciones en los dominios transmembrana y de tirosincinasas.<sup>3</sup> En la actualidad se conoce que el origen celular de estas neoplasias son las células intersticiales de Cajal-marcapaso del tracto gastrointestinal-CIC,<sup>4</sup> ya que el desarrollo de éstas depende de la interacción entre SCF-KIT, y al igual que los GIST expresan c-kit y CD34, además de ser negativas para desmina y S100. Se han propuesto diversos factores pronósticos de estos tumores, siendo los más consistentes el tamaño de la neoplasia y la cuenta de mitosis.<sup>5</sup> La utilización de marcadores moleculares como factor pronóstico es controversial.<sup>6</sup> Por otra parte, no se han analizado factores pronósticos en población mexicana.

El objetivo del presente estudio fue evaluar las características clinicopatológicas de los GIST en una institución de tercer nivel de la ciudad de México, así como analizar los factores pronósticos, incluyendo marcadores moleculares, que impactan en la sobrevida de los pacientes con esta neoplasia.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y longitudinal de los pacientes admitidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el periodo de enero de 1997 a diciembre de 2007, con el diagnóstico de GIST. Se registraron las características demográficas, clínicas y patológicas (Cuadro I), así como los métodos de diagnóstico y tratamiento. La fecha de último seguimiento fue diciembre de 2007.

Se definió como paciente joven aquel con edad igual o menor de 40 años y anciano a una edad mayor de 70 años al momento del diagnóstico. Se consideró anemia a cifras de hemoglobina <12 g/dl e hipoalbuminemia a cifras de albúmina sérica <3.5 g/dl. Se consideró peso normal a cifras de índice de masa corporal entre 18 y 26. Para las comorbilidades se utilizó la escala de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), dado que en su mayor parte los pacientes

**Cuadro I.** Características clinicopatológicas evaluadas

Clínicas	Patológicas
Edad	Localización
Sexo	Tamaño tumoral
Hemoglobina	Número de mitosis
Albúmina	Presencia de necrosis
Masa corporal	Inmunorreactividad c-kit
Estado funcional	Inmunorreactividad p53
Comorbilidades	Inmunorreactividad CD34
Sintomatología	
Método diagnóstico	

fueron sometidos a tratamiento quirúrgico. Se definió como tumor incidental al encontrado en la pieza quirúrgica de una resección por otro motivo o al identificado durante la laparotomía por otro diagnóstico diferente a la neoplasia.

Las características histopatológicas de los tumores fueron registradas de los informes de patología en el expediente y no se realizó una revisión retrospectiva de los mismos en forma individual. Se informó la inmunohistoquímica para c-kit, CD34 y p53 en 96.7, 56.5 y 93.5% de los pacientes, respectivamente. Mediante esta técnica se definió como positivos los tumores con inmunorreactividad en  $\geq 20\%$  de los núcleos por cada 1000 núcleos revisados.<sup>7</sup> Se utilizaron anticuerpos de la marca Cell Marque® y Dako®, con una dilución 1:100, siguiendo las especificaciones del proveedor.

Se consideraron las variables finales de interés, la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad, medidas a partir del diagnóstico. Las curvas de sobrevida se construyeron con el método de Kaplan-Meier. Se realizó análisis univariado mediante la prueba de log rank y multivariado mediante regresión de Cox. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se incluyeron 62 pacientes durante el periodo de estudio, con una mediana de edad de 55.5 años (rango 23-81); 38 pacientes (61.3%) fueron del sexo masculino. La mayoría de los pacientes presentaba comorbilidades y 34 (54.8%) se clasificaron como ASA-II, 13 (21%) como ASA-III y dos (3.2%) como ASA-V. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial en 18 pacientes (29.03%). Los síntomas más frecuentes fueron dolor abdominal (35 pacientes; 56.5%) y la hemorragia de tracto digestivo (24 pacientes; 38.7%). Otros síntomas se presentan en el cuadro II. El promedio de duración de los síntomas fue de  $7 \pm 11$  meses. En ocho pacientes (12.9%) el tumor fue encontrado incidentalmente; cuatro pacientes presentaban una neoplasia sincrónica, motivo de la intervención quirúrgica. Los tumores en dos pacientes correspondieron a adenocarcinoma gástrico, encontrándose GIST de 1.8 y 1 cm en yeyuno y estómago, respectivamente; los otros dos pacientes presentaban adenocarcinoma de esófago y ámpula de Vater, documentándose GIST gástrico de 2.3 y 0.5 cm, respectivamente.

La localización más frecuente de los GIST fue el intestino delgado en 29 pacientes (46.8%), seguido del estómago en 26

**Cuadro II.** Síntomas de presentación de los tumores estromales

Síntoma	n=62	%
Dolor abdominal	35	56.5
Hemorragia del tubo digestivo	24	38.7
Síndrome anémico	23	37.1
Vómito	10	16.1
Distensión abdominal	8	12.9
Pérdida de peso	8	12.9
Plenitud posprandial	4	6.5

**Cuadro III.** Localización de los tumores estromales

Localización	n=62	%
Intestino delgado	29	46.8
Duodeno	7	11.3
Yeyuno	16	25.8
Íleon	6	9.7
Estómago	26	41.9
Colon	3	4.8
Recto	1	1.6
Retroperitoneo	1	1.6
Hígado	1	1.6
Esófago	1	1.6

(41.9%); otras localizaciones se muestran en el cuadro III. Los estudios diagnósticos más utilizados fueron la tomografía computarizada (80.6%) y la endoscopia (74.2%). En seis pacientes (9.7%) existió el diagnóstico histológico previo a la intervención quirúrgica. La mayoría de los pacientes presentaba enfermedad localizada al momento del diagnóstico y en cinco (8.1%) existía evidencia de enfermedad metastásica: en dos a hígado, en dos a hígado y peritoneo y en uno a peritoneo. Excepto cuatro pacientes, todos fueron sometidos a cirugía y en 53 casos (85.5% del total) se logró resección completa del tumor (R0). Catorce pacientes (22.6%) reciben o recibieron terapia con mesilato de imatinib (Glivec®); cuatro, quimioterapia basada en doxorrubicina y tres, sunitinib (Suten®) posterior a progresión de la enfermedad bajo imatinib.

Desde el punto de vista histopatológico, la mediana del tamaño tumoral fue de 7.5 cm (rango 0.4-22.5); en 38 casos (61.3%) el tumor midió más de 5 cm y en 28 pacientes (45.2%) más de 10 cm. La tinción para c-kit (CD117) fue positiva en 92% de los tumores y a CD34 en 62.9%. La tinción para p53 fue positiva en 32.3%. El estudio patológico informó necrosis tumoral significativa (más de 10% del tumor) en 21 casos (33.9%). En relación con el número de mitosis, en 24 casos (38.7%) se documentaron más de cinco

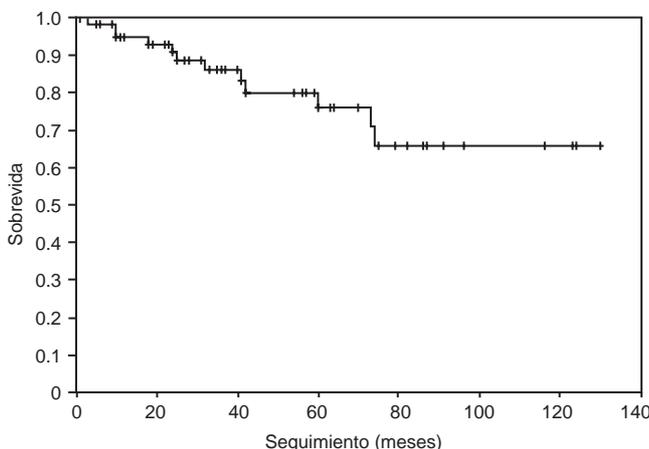
por 50 campos de alto poder (HPF) y en 19 tumores (30.6%), más de 10 mitosis por 50 HPF.

Con una mediana de seguimiento de 37 meses (rango 1-130), 13 pacientes (24.5% de los pacientes sometidos a resección completa) presentaron recurrencia: uno local, seis a hígado, tres a hígado y peritoneo y tres a peritoneo. La mediana de tiempo a la recurrencia fue de 24 meses (rango 3-53). A la fecha del último seguimiento, 40 pacientes se encontraban vivos y libres de enfermedad (64.5%), 10 vivos con enfermedad (16.1%), nueve habían fallecido a consecuencia de progresión del tumor estromal (14.5%) y tres por otras causas (4.8%). La sobrevida media global fue de 101 meses (IC 95%=86-115) y la sobrevida actuarial a uno, tres y cinco años fue de 94.7, 86.1 y 76.05%, respectivamente (Figura 1). Por otra parte, la sobrevida libre de enfermedad a uno, tres y cinco años fue de 79.7, 64.9 y 59%, respectivamente, con una media de 84 meses (IC 95%=69-100) (Figura 2).

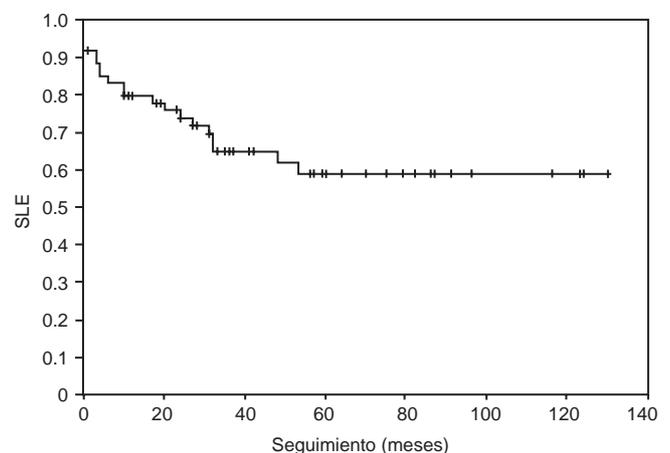
Se analizaron factores demográficos, clínicos y patológicos asociados con la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad. En el análisis univariado, se asociaron significativamente a una evolución favorable: sexo femenino, ausencia de metástasis al diagnóstico, p53 negativo, baja cuenta mitótica, tamaño tumoral <10 cm y ausencia de recurrencia. En el análisis multivariado, solo la negatividad para p53 conservó su significancia ( $p=0.002$ ) (Cuadro IV). En relación con la sobrevida libre de enfermedad, en el análisis univariado, se asociaron con un mejor pronóstico sexo femenino, ausencia de necrosis tumoral significativa, negatividad para p53, baja cuenta mitótica y tamaño tumoral <5 cm (Cuadro V). En el análisis multivariado, nuevamente la negatividad para p53 fue la única variable que retuvo significancia estadística ( $p=0.001$ ) (Figura 3).

## Discusión

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son tumores poco frecuentes, sin embargo, son el sarcoma más común del tracto gastrointestinal, contrario a lo que se



**Figura 1.** Curva de Kaplan-Meier que muestra la sobrevida global en pacientes con GIST.



**Figura 2.** Curva de Kaplan-Meier que muestra la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con GIST.

**Cuadro IV.** Análisis de factores clinicopatológicos asociados a sobrevida global en pacientes con tumores estromales

Factor	Media sobrevida (meses)	IC 95%	Univariado $p$	Multivariado $p$
Sexo				
Femenino	119	106-136	<b>0.005</b>	0.95
Masculino				
Karnofski				
≥80	100	85-115	0.81	
<80	62	34-90		
Joven				
Sí	84	49-119	0.31	
No	104	89-119		
Anciano				
Sí	94	67-121	0.70	
No	101	86-116		
Peso bajo				
Sí	71	48-93	0.46	
No	103	88-118		
Obesidad				
Sí	119	104-134	0.05	
No	68	57-80		
ASA III-IV				
Sí	115	99-130	0.15	
No	94	77-111		
Anemia				
Sí	111	94-128	0.15	
No	86	66-105		
Hipoalbuminemia				
Sí	94	75-114	0.70	
No	102	84-121		
GIST gástrico				
Sí	105	82-127	0.97	
No	96	80-112		
GIST intestino delgado				
Sí	99	82-116	0.70	
No	100	78-121		
Metástasis al diagnóstico				
Sí	24	4-27	<b>0.002</b>	0.21
No	105	91-119		
Resección completa				
Sí	102	87-117	0.65	
No	64	47-82		
c-kit				
Positivo	106	91-120	0.07	
Negativo	50	1-98		
p53				
Positivo	50	38-62	<b>0.00001</b>	<b>0.002</b>
Negativo	127	120-133		
Necrosis				
Sí	79	53-105	0.05	
No	107	93-121		
> 5 mitosis/50HPF				
Sí	68	45-91	<b>0.004</b>	0.15
No	113	102-125		
> 10 mitosis/50 HPF				
Sí	54	40-67	<b>0.0002</b>	0.06
No	120	109-131		
Tumor >5 cm				
Sí	87	67-107	0.06	
No	113	99-126		
Tumor >10 cm				
Sí	78	54-102	<b>0.01</b>	0.07
No	111	98-124		
Recurrencia				
Sí	60	48-71	<b>0.0004</b>	0.54
No	116	104-128		

**Cuadro V.** Análisis de factores clinicopatológicos asociados a sobrevida libre de enfermedad en pacientes con tumores estromales

Factor	Media sobrevida (meses)	IC 95%	Univariado $p$	Multivariado $p$
Sexo				
Femenino	113	95-131	<b>0.01</b>	0.28
Masculino	53	40-67		
Karnofski				
≥80	82	66-98	0.42	
<80	69	47-92		
Joven				
Sí	61	24-98	0.19	
No	89	72-105		
Anciano				
Sí	75	39-112	0.94	
No	85	68-101		
Peso bajo				
Sí	47	15-80	0.28	
No	87	71-103		
Obesidad				
Sí	102	81-124	0.07	
No	54	41-67		
ASA III-IV				
Sí	105	82-128	0.08	
No	76	59-94		
Anemia				
Sí	95	75-116	0.20	
No	70	49-90		
Hipoalbuminemia				
Sí	69	47-92	0.16	
No	94	74-113		
GIST gástrico				
Sí	104	83-124	0.10	
No	71	52-90		
GIST intestino delgado				
Sí	75	54-96	0.46	
No	94	74-114		
c-kit				
Positivo	88	72-103	0.16	
Negativo	27	0-78		
p53				
Positivo	16	38-62	<b>0.00001</b>	<b>0.001</b>
Negativo	127	120-133		
Necrosis				
Sí	46	22-70	<b>0.0001</b>	0.56
No	102	87-117		
>5 mitosis/50HPF				
Sí	35	17-54	<b>0.00001</b>	0.20
No	114	103-125		
>10 mitosis/50 HPF				
Sí	20	11-28	<b>0.00001</b>	0.31
No	118	106-129		
Tumor >5 cm				
Sí	67	47-87	<b>0.008</b>	0.70
No	107	91-124		
Tumor >10 cm				
Sí	61	36-85	<b>0.007</b>	0.59
No	97	81-114		

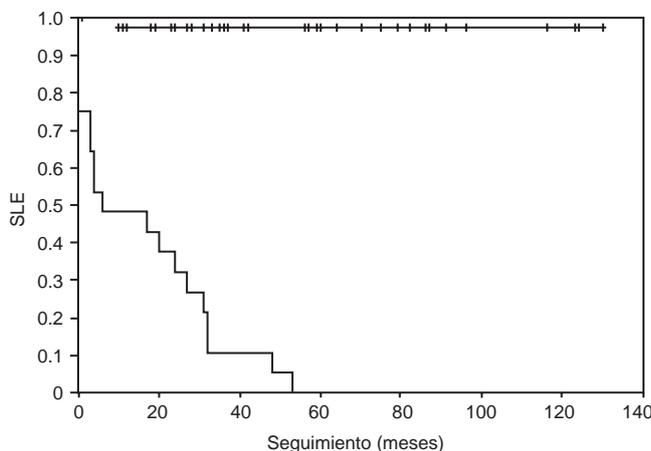
pensaba previamente que correspondía a leiomioma. Dichos tumores han recibido mucha atención dado que representan la primera neoplasia sólida para la cual la oncogénesis a nivel molecular ha permitido el desarrollo de la primera terapia blanco molecular exitosa. Posterior a la

demostración de la actividad de ésta en un paciente con enfermedad metastásica,<sup>8</sup> su eficacia ha sido demostrada en dos estudios multicéntricos: uno europeo (EORTC62005)<sup>9</sup> y uno norteamericano (S0033).<sup>10</sup> Recientemente se ha demostrado también la eficacia del mesilato de imatinib como tratamiento adyuvante en tumores de alto riesgo en estudios retrospectivos<sup>11</sup> y fase III (estudio ACOSOG Z9001).<sup>12</sup>

En el contexto de la existencia de un tratamiento eficaz para tumores de alto riesgo es imperativa la identificación de factores de riesgo. De hecho, en el estudio fase III que demuestra la eficacia de la terapia sistémica como adyuvante, el único criterio de alto riesgo fue un tamaño tumoral mayor de 3 cm.<sup>13</sup> El presente estudio es el primero, en nuestro conocimiento, en analizar factores pronósticos asociados a sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en población mexicana. Existe un estudio de revisión de 275 casos de GIST en tres grandes centros oncológicos del Instituto Mexicano de Seguro Social en México, sin embargo, describe características clinicopatológicas de los tumores pero no analiza factores pronósticos.<sup>13</sup> En nuestra serie, la mediana de edad de los pacientes fue de 55 años, similar a otras series informadas en la literatura.<sup>13-16</sup>

En la mayor parte de las series, la principal localización del tumor es el estómago, incluyendo el análisis citado en población mexicana, donde se documenta que los GIST gástricos representaron 40% de los casos.<sup>13</sup> En nuestra serie el sitio más frecuente fue el intestino delgado (46.8%), lo cual duplica la proporción de esta localización en otras series y si bien los GIST gástricos representaron una proporción similar a otras series (42%), su situación en segundo lugar es debida a una sobrerrepresentación de los tumores de intestino delgado y una pequeña proporción en nuestra serie de tumores colorectales; en la citada serie nacional representaron 12%, mientras que en la nuestra 6%.

En cuatro pacientes se diagnosticó un tumor sincrónico con un tumor epitelial del tracto gastrointestinal, asociación ya documentada con una frecuencia incrementada en otras poblaciones,<sup>17</sup> sin embargo, la relación causal no ha sido establecida.



**Figura 3.** Curva de Kaplan y Meier que demuestra en efecto de p53 en la sobrevida libre de enfermedad.

En relación con los factores pronósticos, es difícil determinar el comportamiento biológico de los GIST; de hecho, todos los tumores, independientemente de sus características, tienen potencial maligno. Se han establecido como factores pronósticos la actividad mitótica, el tamaño tumoral, la localización del tumor y la necrosis dentro de éste, el patrón de crecimiento histológico (fusiforme o epiteloide), patrón de inmunohistoquímica, tinciones para antígenos marcadores de la proliferación celular y ploidía, entre otros.<sup>5,6,14,15,18</sup> En nuestra serie, en el análisis univariado se identificó el sexo femenino, el bajo índice mitótico y tamaño tumoral menor de 10 cm como marcadores clinicopatológicos de buen pronóstico en relación con la sobrevida global, así como de sobrevida libre de enfermedad, agregándose como factor pronóstico favorable para estas últimas, la ausencia de necrosis significativa en el tumor. Hasta nuestro conocimiento, éste es el primer estudio en el cual el sexo es factor pronóstico, situación cuya causa se desconoce pero que ha sido informada en otras neoplasias, como el cáncer gástrico.<sup>19</sup> De los factores pronósticos, el índice mitótico y el tamaño del tumor han sido los más consistentes y utilizados en los consensos para evaluar el grado de riesgo de dichos tumores.<sup>5</sup>

Recientemente se ha propuesto que la localización del tumor dentro del tracto gastrointestinal predice en forma independiente el pronóstico, siendo los tumores gástricos los de comportamiento biológico más favorable, mientras que los restantes, en particular los del intestino delgado, tienden a ser más agresivos.<sup>20,21</sup> En nuestra serie no se corroboró este hallazgo, siendo el comportamiento biológico de los GIST independiente de su localización anatómica.

Los marcadores moleculares han sido en general inconsistentes para predecir el comportamiento biológico de los GIST, probablemente, entre otras razones, por la diversidad de técnicas de inmunohistoquímica en los diferentes laboratorios. Por ejemplo, la expresión de Bcl-2 se había documentado como un marcador adverso tanto en GIST como en otras neoplasias, sin embargo, se ha establecido como marcador de buen pronóstico en pacientes con GIST tratados con imatinib,<sup>22</sup> quedando por aclarar el mecanismo biológico de este hecho. Otros estudios han documentado la correlación de mutaciones en p53, así como la expresión de marcadores de proliferación celular como PCNA o Ki-67 con el tamaño tumoral y la cuenta mitótica, pero no han establecido a dichos marcadores como predictores independientes de sobrevida,<sup>23-26</sup> ya que las series han sido pequeñas e incapaces de demostrar un valor independiente de estos marcadores. Otras investigaciones han señalado que p53 es útil para predecir el comportamiento biológico de los GIST, sin embargo, el estándar de oro para esta predicción continúa siendo el tamaño tumoral y el índice mitótico.<sup>27</sup>

Se ha propuesto a la expresión de p53 como marcador pronóstico en biopsias por aspiración de tumores GIST, situación interesante ya que el índice mitótico es desconocido en estos casos.<sup>28</sup> Con anterioridad se había informado un estudio donde se combinaban dos poblaciones, una mexicana y otra norteamericana, y se sugería que p53 era predictor de sobrevida en GIST;<sup>6</sup> en dicho análisis, sin embargo, también se determinó el pronóstico en forma

independiente el tamaño tumoral y el índice mitótico, así como el marcador de proliferación celular Ki-67. Hasta nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que demuestra que un marcador biológico (la expresión por inmunohistoquímica de p53) predice en forma independiente el pronóstico de los pacientes con GIST, a un lado del índice mitótico y el tamaño tumoral, los cuales fueron significativos en el análisis univariado pero perdieron su significancia en el análisis multivariado. De hecho, solo un paciente con negatividad para p53 presentó recurrencia del tumor y ninguno, muerte asociada al mismo.

Que un marcador molecular sea mejor predictor que el tamaño tumoral, puede explicarse porque el tamaño tumoral es la expresión potencial de dos escenarios diferentes. Por una parte, un tumor grande puede ser la manifestación de un tumor biológicamente agresivo, con una rápida tasa de proliferación celular, sin embargo, puede tratarse también de un tumor indolente, con mucho tiempo de crecimiento y asintomático, o bien de resistencia del paciente para acudir a un servicio médico, situación frecuente en nuestro medio pero no aplicable a poblaciones de países desarrollados.

En esta era de biología molecular, es de esperar que puedan definirse mejor los factores pronósticos para las diversas neoplasias, tal como empieza a ocurrir en cáncer de mama, donde una "huella" molecular predice el comportamiento biológico del mismo<sup>29</sup> y ayuda a tomar decisiones de tratamiento adyuvante.<sup>30</sup> Indicadores clínicos, como la localización del tumor, macroscópicos, como el tamaño tumoral, e incluso microscópicos, como el índice mitótico, pueden parecer burdos para explicar el pronóstico de tumores con una intrincada y compleja biología, requiriéndose marcadores más precisos que ayuden al médico y al paciente a tomar mejores decisiones terapéuticas. Los tumores del estroma gastrointestinal pueden ser un buen modelo de investigación en esta línea.

En conclusión, de acuerdo con el presente estudio, la inmunorreactividad para p53 es un factor pronóstico importante en GIST y predice de manera independiente al tamaño tumoral e índice mitótico, la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos con el fin de determinar de manera más exacta el papel de p53 en el pronóstico de estas neoplasias.

## Referencias

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-519.
- Hirota S, Isosaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain of function of c-KIT in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-580.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-1269.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
- Medina-Franco H, Ramos-de la Medina A, Cortés-González R, Baquera J, Angeles-Angeles A, Urist MM, et al. Expression of p53 and proliferation index

- as prognostic factors in gastrointestinal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2003;10:190-195.
- Heslin MJ, Cordon-Cardo C, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Ki67 detected by MIB-1 predicts distant metastasis and tumor mortality in primary, high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 1998;83:490-497.
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052-1056.
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127-1134.
- Rankin C, VonMehren M, Blanke C, Benjamin R, Fletcher CDM, Bramwell V, et al. Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST-Phase III Sarcoma Group Study S0033. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22: Abstract 9005.
- Nilsson B, Sjölund K, Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Blümming P, Nilsson O, et al. Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high risk gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer* 2007;96:1656-1658.
- DeMatteo RP, Owzer K, Maki R, Pisters P, Blackstein M, Antonescu C, et al. Gleevec decreases cancer recurrence for patients with primary gastrointestinal stromal tumor. *Procs Am Soc Clin Oncol* 2007;25: Abstract 10079.
- Alvarado-Cabrero I, Vázquez G, Sierra-Santiesteban FI, Hernández-Hernández DM, Zavala-Pompa A. Clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical centres in Mexico. *Ann Diagn Pathol* 2007;11:39-45.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-58.
- Medina-Franco H, Eltoun I, Urist MM, Heslin MJ. Primary gastrointestinal sarcomas. *Am Surg* 2000;66:1171-1175.
- Orosz Z, Tornoczky T, Sapi Z. Gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 136 cases. *Pathol Oncol Res* 2005;11:11-21.
- Agaimy A, Wünsch PH, Sobin LH, Lasota J, Miettinen M. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:120-129.
- Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002;33:478-483.
- Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortés-González R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2000;7:515-519.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83.
- DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liaw KH, Maki RG, et al. Tumor mitotic rate, size and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008;112:605-615.
- Steiner DM, Oyarzo M, Wang X, Choi H, Thall PF, Medeiros LJ, et al. Expression of Bcl-2 in gastrointestinal stromal tumors: correlation with progression-free survival in 81 patients treated with imatinib mesylate. *Cancer* 2006;106:1617-1623.
- Gumurdu D, Erdogan S, Kayaselcuk F, Seydaoglu G, Parsak CK, Demircan O, et al. Expression of COX-2, PCNA, Ki-67 and p53 in gastrointestinal stromal tumors and its relationship with histopathological parameters. *World J Gastroenterol* 2007;13:426-431.
- Martínez-Consuegra N, Baquera-Heredia J, de León-Bojorge B, Padilla-Rodríguez A, Hidalgo CO. Expression of p53 and Bcl-2 as prognostic markers and for anatomical location in gastrointestinal stromal tumors (GIST). Clinicopathological and immunohistochemical study of 19 cases. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:269-278.
- Hata Y, Ishigami S, Natsugoe S, Nakajo A, Okumura H, Miyazono F, et al. p53 and MIB-1 expression in gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Hepatogastroenterology* 2006;53:613-615.
- Al-Bozom IA. P53 expression in gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int* 2001;51:519-523.
- Wang Q, Kou YW. Study of the expression of p53 and bcl-2 genes, and the telomerase activity and apoptosis in GIST patients. *World J Gastroenterol* 2007;13:2626-2628.
- Meara RS, Cangarella J, Simsir A, Horton D, Eltoun I, Chhieng DC. Prediction of aggressiveness of gastrointestinal stromal tumors based on immunostaining with bcl-2, Ki-67 and p53. *Cytopathology* 2007;18:283-289.
- Van der Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.
- Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-3734.

# Tipos histológicos y métodos diagnósticos en cáncer pulmonar en un centro hospitalario de tercer nivel

Carmen Magdalena Gurrola-Díaz,<sup>a\*</sup> Ana Elizabeth González-Santiago,<sup>a</sup> Rogelio Troyo-Sanromán<sup>b</sup> y Luz Audina Mendoza-Topete<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Enfermedades Crónico-Degenerativas y <sup>b</sup>Departamento de Fisiología, Unidad de Bioestadística, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal., México

<sup>c</sup>Departamento de Neumología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal., México

Recibido en versión modificada: 6 de agosto de 2008

Aceptado: 18 de diciembre de 2008

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir las frecuencias de tipos histológicos, métodos diagnósticos, sexo y edad de pacientes con cáncer pulmonar, en el Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco.

**Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo de los casos revisados entre 2002 y 2005; 242 pacientes presentaron diagnóstico de cáncer pulmonar. Se analizó el tipo histológico, sexo, edad y métodos diagnósticos.

**Resultados:** Los tipos histológicos de cáncer pulmonar presentaron las siguientes frecuencias: adenocarcinoma 63.6%, carcinoma de células escamosas 19.0%, carcinoma de células pequeñas 15.2% y carcinoma de células grandes 2.2%. Se encontró una relación varón:mujer de 2:1, con una edad promedio de 63 años. Los métodos diagnósticos más utilizados fueron biopsia por aspiración con aguja fina, biopsia bronquial y lavado bronquial.

**Conclusiones:** En la población analizada, el adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente. Además, se encontró asociación entre el sexo femenino y el riesgo de presentar adenocarcinoma.

## Palabras clave:

Cáncer pulmonar, adenocarcinoma, carcinoma

## SUMMARY

**Objective:** To describe the histological frequencies, diagnostic methods, gender and age of lung cancer patients in a third level care hospital in western Mexico.

**Methods:** A retrospective and descriptive study (2002 to 2005) was undertaken. From all reviewed cases, 242 patients had a diagnosis compatible with lung cancer. We analyzed the histological type, gender, age group, and diagnostic method.

**Results:** The histological type frequencies of lung cancer were as follows: 63.6% adenocarcinoma, 19.0% squamous cell carcinoma, 15.2% small cell carcinoma, and 2.2% large-cell carcinoma. Among these patients, a male-female ratio of 2:1 with a mean age of 63 years was found. Regarding the diagnostic methods followed, the most common included: transthoracic needle aspiration, bronchial biopsy, and bronchial washing.

**Conclusions:** Adenocarcinoma was the most frequent histological type in the sample studied, an association between female gender and risk of developing adenocarcinoma was detected.

## Key words:

Lung cancer, adenocarcinoma, carcinoma

## Introducción

Mundialmente, el cáncer pulmonar es una entidad clínica con incidencia y mortalidad crecientes en los últimos 100 años.<sup>1</sup> En México, la mortalidad debida a esta patología ha aumentado en años recientes por el mayor consumo del tabaco, entre otros factores de riesgo.<sup>2</sup> Algunas características clínicas y epidemiológicas del cáncer pulmonar se han descrito en varios estudios en la región centro del país.<sup>3-7</sup>

En el occidente de México, una proporción importante de atención médica es provista por el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, Jalisco. Según datos proporcionados por el Departamento de Epidemiología de ese hospital, el cáncer pulmonar representó la décima cuarta causa de egreso hospitalario para el año 2005, con una tasa de mortalidad promedio de 2.3 de cada 100 egresos.

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Carmen M. Gurrola-Díaz. Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Enfermedades Crónico-Degenerativas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Sierra Mojada 950, puerta 7, edificio Q, segundo nivel, Col. Independencia, 44340 Guadalajara, Jalisco, México. Tel.: (33) 1058 5200, extensión 3892. Fax: (33) 1058 5200, extensión 3890. Correo electrónico: carmenhpv@yahoo.de

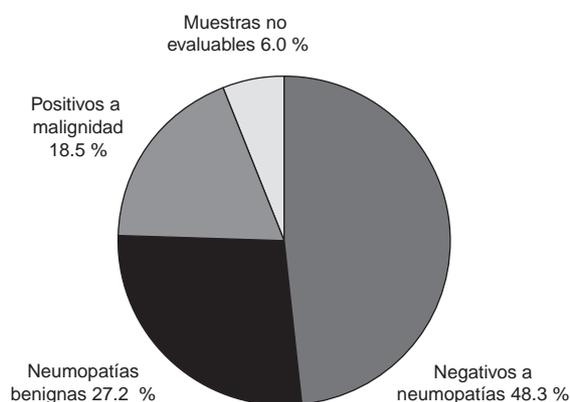
Ante la carencia de información sobre cáncer pulmonar en los pacientes de nuestra región, el objetivo principal de este estudio fue describir las frecuencias de tipos histológicos, así como el sexo y edad y métodos diagnósticos más frecuentes, en una serie de pacientes registrados en un periodo de cuatro años (de enero de 2002 a diciembre de 2005).

## Material y métodos

Se analizaron los datos de edad, sexo, método diagnóstico y diagnóstico histopatológico de los pacientes con diagnóstico clínico-radiológico de neumopatía, atendidos en el Departamento de Neumología, Hospital de Especialidades, entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2005. Este centro hospitalario es una unidad médica de alta especialidad (UMAE) que tiene una cobertura de cuatro entidades federativas en la región occidente del país: Nayarit, Jalisco, Colima y Michoacán (con una cobertura de 265 160 individuos). Se recolectaron los datos correspondientes a 1312 pacientes.

Los diferentes métodos diagnósticos incluyeron citología de esputo, lavado bronquial, cepillado bronquial, biopsias obtenidas por broncoscopia, biopsia por aspiración con aguja fina y biopsia quirúrgica. El diagnóstico citohistológico de todas las muestras fue realizado por un patólogo certificado, con experiencia en patología pulmonar. Para la clasificación histológica se utilizaron los criterios informados por la Organización Mundial de la Salud.<sup>8</sup> Para el análisis de los datos fueron excluidos los pacientes con enfermedad metastásica pleuropulmonar y los diagnosticados con cualquier neumopatía benigna. En los pacientes en quienes fue realizado más de un método diagnóstico, para el análisis estadístico se consideró solamente el resultado del diagnóstico principal. De igual forma, se consideraron los pacientes con diagnóstico definitivo de alguno de los tipos histológicos de cáncer pulmonar.

Una limitante del estudio fue la imposibilidad de realizar un análisis relativo a la estadificación, evolución clínica y exposición a tabaco y a otros factores de riesgo, debido a



**Figura 1.** El 81.5% de los pacientes correspondió a casos sin evidencia histológica de malignidad, y el resto a casos positivos a malignidad (18.5%).

que no se tuvo acceso a las historias clínicas de los pacientes incluidos.

La elección del método diagnóstico se hizo con base en los criterios clinicorradiológicos dependiendo de la localización de la lesión. En lesiones pulmonares centrales está indicada la biopsia bronquial y en lesiones periféricas, una biopsia por aspiración con aguja fina.

## Análisis estadístico

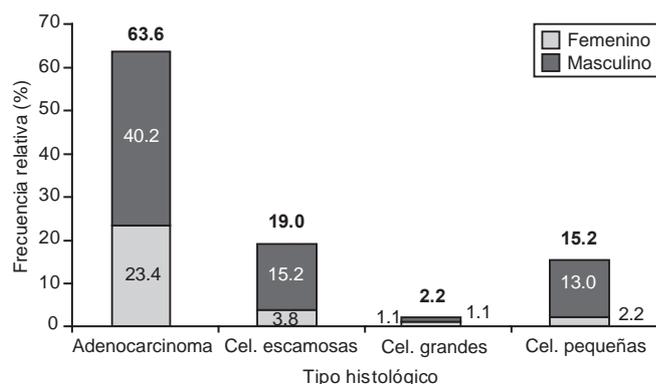
Se construyó una tabla de contingencia por tipo histológico de cáncer pulmonar, sexo y grupo de edad. Las diferencias en las frecuencias de casos positivos a malignidad por grupos de edad y de los tipos histológicos de acuerdo con el sexo fueron evaluadas mediante  $\chi^2$ . Se calculó la razón de momios (*odds ratio*, OR) para analizar el riesgo de presentar un tipo histológico específico según sexo. Se presenta un cuadro de frecuencias relativas de los métodos diagnósticos y la comparación de las mismas en los casos negativos y positivos a malignidad mediante  $\chi^2$ . Para la comparación entre las frecuencias de tipos histológicos de este estudio y las informadas en otras series históricas se aplicó  $\chi^2$ . Un valor de *p* inferior a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. Para los análisis mencionados se utilizaron los programas SPSS versión 10.0 y Epi-Info versión 3.3.2.

## Resultados

De los 1312 pacientes, 357 (27.2%) representaron casos con neumopatías benignas, 634 (48.3%) correspondieron a pacientes en los que histológicamente no se confirmó neumopatía, 79 (6.0%) fueron muestras cuya calidad técnica no permitió su análisis y en 242 pacientes (18.5%) se confirmó cáncer pulmonar. De éstos, solo en 184 se diferenció el tipo histológico (Figura 1).

El número promedio de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer pulmonar por año fue de 60.5 (con mínimo de 51 y un máximo de 72). De los 242 con cáncer pulmonar, 67% correspondió a varones y 33% a mujeres, lo cual resulta en una razón varón:mujer de 2:1; la edad promedio fue de 64 años en varones y 58 años en mujeres, con una edad promedio global de 63 años. El tipo histológico de cáncer pulmonar más frecuente fue el adenocarcinoma (63.6%), seguido por el carcinoma de células escamosas (19.0%), el carcinoma de células pequeñas (15.2%) y el carcinoma de células grandes (2.2%) (Figura 2). Al comparar la frecuencia de los tipos histológicos se encontraron diferencias significativas ( $p < 0.001$ ), con excepción de carcinoma de células escamosas y carcinoma de células pequeñas (19.0% versus 15.2%;  $p = 0.55$  NS).

En la figura 2 se muestran las frecuencias relativas dentro de los tipos histológicos en cada sexo; al realizar la comparación entre sexo y tipo histológico se encontraron diferencias significativas ( $p = 0.042$ ), por lo que se realizó un análisis de razón de probabilidades, encontrándose OR=2.41 de pacientes del sexo femenino respecto a los del masculino (IC 95%=1.2-5.25,  $p = 0.0139$ ) en adenocarcinoma, lo cual

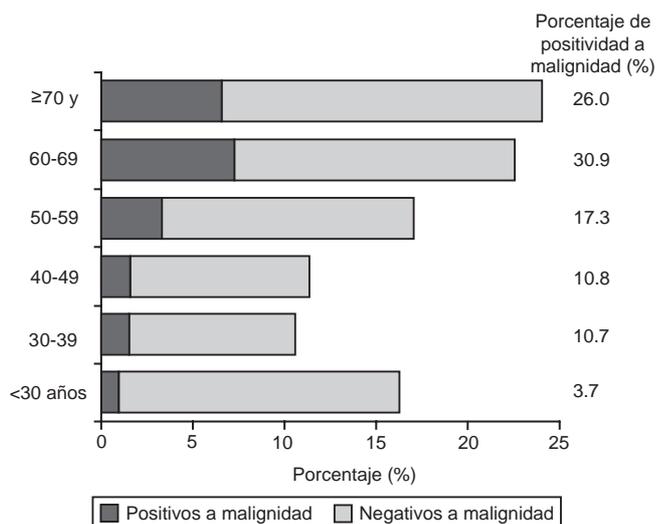


**Figura 2.** Comparación de las frecuencias de cada tipo histológico por sexo resultando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.042$ ). Al comparar solamente por tipo histológico, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células pequeñas no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.55$ ).

indica un mayor riesgo en las mujeres de presentar este tipo histológico de cáncer. Sin embargo, en el análisis de riesgos en los otros tipos histológicos el OR no resultó significativo.

Por otro lado, los tipos histológicos no presentaron diferencias significativas al analizarlos por grupo de edad ( $p=0.074$ ), aunque el mayor porcentaje de casos positivos a malignidad se encontró en el grupo de 60 a 69 años (Figura 3). Asimismo, se observó tendencia de aumento de casos positivos a malignidad conforme la edad se incrementaba (Figura 3).

Los métodos diagnósticos más frecuentes en los pacientes sin cáncer pulmonar (1070 pacientes) fueron el lavado



**Figura 3.** Un alto porcentaje de pacientes en los que se practicó algún método diagnóstico resultaron histológicamente negativos a malignidad (gris claro). En los pacientes con un diagnóstico histológico positivo a malignidad (gris oscuro), el mayor porcentaje se ubica en el grupo de 60 a 69 años.

bronquial, la citología de líquido pleural y la biopsia bronquial. Por el contrario, en los casos con malignidad (242 pacientes), el método más utilizado fue la biopsia por aspiración con aguja fina ( $p<0.001$ ) (Cuadro I).

El cuadro II muestra una comparación de las frecuencias en el presente estudio con las informadas en investigaciones en otras regiones del país; es posible apreciar diferencias estadísticamente significativas en algunos casos ( $p<0.05$ ).

## Discusión

Recientemente se ha señalado que el cáncer pulmonar en México ha tenido un incremento en la mortalidad en ambos sexos, constituyendo la primera causa de muerte por cáncer junto con el cáncer de próstata en hombres y la quinta causa de muerte en mujeres,<sup>9</sup> lo que indica la importancia de esta neoplasia maligna en nuestra nación. Lo anterior se corrobora en los informes de tasas de mortalidad elevadas en las regiones norte y occidente del país.<sup>9-11</sup>

La distribución de los tipos histológicos constituye un parámetro importante en el tratamiento, evolución y pronóstico del cáncer pulmonar. Esta distribución cambia de acuerdo con la población. Un ejemplo lo constituye el adenocarcinoma, el tipo histológico más frecuente en México<sup>3-6</sup> y Estados Unidos de Norteamérica.<sup>12,13</sup> Por el contrario, en algunos países europeos<sup>14-19</sup> el principal tipo es el carcinoma de células escamosas. En nuestra nación existe un estudio de cuatro décadas (1957-1966, 1967-1976, 1977-1986 y 1986-1996)<sup>3</sup> en donde se encontró que en las dos primeras, el carcinoma de células escamosas era el tipo histológico más frecuente; sin embargo, en las últimas dos fue el adenocarcinoma.

En México, diversos estudios epidemiológicos sobre cáncer pulmonar han informado al adenocarcinoma como el tipo histológico más común, seguido por el carcinoma de células escamosas y el carcinoma pulmonar de células pequeñas,<sup>5,6,20</sup> lo anterior concuerda con nuestros hallazgos.

**Cuadro I.** Métodos diagnósticos empleados en los casos positivos y negativos a malignidad

Prueba diagnóstica	Frecuencia relativa (%)		p*
	Casos negativos (n=1070)	Casos positivos (n=242)	
Lavado bronquial	23.6	15.7	0.008
Citología de líquido pleural	20.9	15.7	0.07
Biopsia bronquial	15.5	16.1	0.81
BAAF	9.8	29.8	0.00
Biopsia pleural	11.0	7.4	0.098
Biopsia quirúrgica	7.7	9.1	0.64
Citología de esputo	7.0	3.7	0.06
Cepillado bronquial	4.5	2.5	0.15

BAAF=biopsia por aspiración con aguja fina.

\*Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

**Cuadro II.** Frecuencias relativas de los tipos histológicos de cáncer pulmonar informadas en México y en el presente estudio

Autor	Periodo de estudio	Tamaño muestra	Adeno-carcinoma	Células escamosas	Células grandes	CPCP	Otros	p*
Alva López y cols. <sup>6</sup>	2000-2002	77	38 (49.3%)	15 (19.5%)	13 (16.9%)	-	11 (14.3%)	<0.001
Rivera Rosales y cols. <sup>5</sup>	1985-2000	205	87 (42.4%)	37 (18.0%)	24 (11.7%)	33 (16.2%)	24 (11.7%)	<0.001
Villalba Caloca y cols. <sup>20</sup>	2001	129	74 (57.4%)	24 (18.6%)	10 (7.7%)	18 (14.0%)	3 (2.3%)	0.026
Medina Morales y cols. <sup>21</sup>	1995-1999	183	110 (60.2%)	48 (26.2%)	-	25 (13.6%)	-	0.093 NS
Gurrola Díaz y cols.	2002-2005	184	117 (63.6%)	35 (19.0%)	4 (2.2%)	28 (15.2%)	-	-

CPCP=cáncer pulmonar de células pequeñas, NS=no significativo.

\* $p < 0.05$ , estadísticamente significativo.

No obstante, se identificaron variaciones significativas en la comparación de frecuencias probablemente debido a diferencias en los periodos de investigación y el tamaño de la muestra. Al comparar el estudio de Medina-Morales y colaboradores,<sup>21</sup> donde se analiza un periodo y tamaño de muestra similar, no se encontraron diferencias significativas ( $p=0.093$ ).

Al igual que otros análisis,<sup>18</sup> aquí se relacionó al adenocarcinoma con el sexo femenino. Una explicación para esta asociación es la contribución del nivel de estrógeno y la menopausia tardía, ya que estas condiciones incrementan el riesgo de desarrollo de adenocarcinoma en mujeres.<sup>22</sup>

Por otra parte, en este estudio se confirma el aumento de porcentaje de casos con cáncer pulmonar al avanzar la edad, presentándose el mayor número de casos a partir de los 60 años, como también se ha demostrado en otras investigaciones.<sup>2,23</sup> La exposición a tabaco y a otros agentes carcinogénicos y ambientales pueden explicar la mayor frecuencia de casos positivos a malignidad en los pacientes con edad avanzada; sin embargo, una limitante de la presente investigación, por la naturaleza de su diseño, fue la imposibilidad para recabar estos datos.

Respecto a los métodos diagnósticos más frecuentes de acuerdo con el diagnóstico histológico, si bien el lavado bronquial representó el de elección en los casos negativos a malignidad, la técnica más utilizada para la detección de los casos positivos a malignidad fue la biopsia por aspiración con aguja fina, lo que concuerda con lo informado por González y colaboradores, y por Soler y colaboradores.<sup>24,25</sup> Por el contrario, la citología de esputo constituyó uno de los métodos menos empleados.<sup>24,25</sup> Una posible explicación para la imposibilidad de diferenciar el tipo histológico de cáncer pulmonar fue la escasa obtención de muestra, lo cual es un factor que dificulta la diferenciación histológica de acuerdo con los estándares de clasificación de la Organización Mundial de la Salud.<sup>8</sup> Aunado a lo anterior, algunas muestras presentaron tejido necrótico con células atípicas inmersas, lo cual impidió clasificarlas histológicamente. En apoyo a lo anterior, se ha informado que el diagnóstico del carcinoma de células grandes es difícil en biopsias pequeñas, causa probable de clasificaciones erróneas.<sup>16</sup>

Concluimos que el tipo histológico, la edad con mayor número de casos y método diagnóstico más frecuente de cáncer pulmonar en nuestra región, proporcionan informa-

ción útil para el establecimiento de estrategias adecuadas en la detección, manejo y seguimiento del cáncer pulmonar; de igual forma, constituyen la base para estudios posteriores, sobre todo de tipo prospectivo, que permitan analizar esta patología y su asociación con otros aspectos de relevancia clínica.

## Agradecimientos

Al doctor José Gonzalo Vázquez Camacho, jefe del Departamento de Anatomía Patológica y a la doctora Teresita Plascencia Ortiz, responsable del Área de Diagnóstico Histológico Pulmonar, ambos del Centro Médico Nacional de Occidente. De igual forma, expresamos nuestra gratitud a Jessica González Valencia y Paola G. Santillán Loza, por su valiosa colaboración en la recolección de datos.

## Referencias

1. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:523-529.
2. Lazcano-Ponce EC, Tovar-Guzmán V, Meneses-González F, Rascón-Pacheco RA, Hernández-Ávila M. Trends of lung cancer mortality in Mexico. *Arch Med Res* 1997;28:565-570.
3. Medina-Morales F, Salazar-Flores M. Frecuencia y patrón cambiante del cáncer pulmonar en México. *Salud Publica Mex* 2000;42:333-336.
4. Medina-Morales F, Salazar-Flores M, García-Sancho MC, Franco FM. Epidemiología descriptiva del cáncer pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, 1997-2000. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002;15:149-152.
5. Rivera-Rosales RM, Salazar-Flores M. Cáncer pulmonar: Distribución de metástasis de acuerdo al tipo histológico. Estudio de autopsias. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002;15:84-89.
6. Alva-López LF, Corcho-Verdugo A, García-Sancho C, Salazar-Flores M, Rebora-Togno, Franco-Marina F, et al. Epidemiología del cáncer pulmonar en México; hallazgos por imagen. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2003;16:197-204.
7. Green LS, Fortoul TI, Ponciano G, Robles C, Rivero O. Bronchogenic cancer in patients under 40 years old. The experience of a Latin American country. *Chest* 1993;104:1477-1481.
8. Hirsch FR, Corrin B, Colby TV. Clinical features and staging. En: eds. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Travis WD, Brambilla E, Mueller-Hermelink HK, Harris CC, 10a edición. Lyon: LARC Press; 2004. pp 16-20.
9. Dirección General de Información en Salud. Secretaría de Salud, México. Estadísticas de Mortalidad en México: Muertes registradas en el año 2003. *Salud Publica Mex* 2005;47:171-187.
10. Ruiz-Godoy L, Rizo-Ríos P, Sánchez-Cervantes F, Osornio-Vargas A, García-Cuellar C, Meneses-García A. Mortality due to lung cancer in Mexico. *Lung Cancer* 2007;58:184-190.
11. Tovar-Guzmán VJ, López-Antuñano FJ, Ramírez-Salgado N. Tendencias recientes de la mortalidad por cáncer pulmonar en México, 1980-2000. *Rev Panam Salud Publica* 2005;17:254-262.

12. **Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, et al.** Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354:333-342.
13. **Yang P, Allen MA, Aubry MC, Wampffler JA, Marks RS, Edell JA, et al.** Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients. Experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest* 2005;128:452-462.
14. **Alonso-Fernández M, García-Clemente M, Escudero-Bueno C.** Characteristics of lung cancer in a region in Northern Spain. *Arch Bronconeumol* 2005;41:478-483.
15. **Santos-Martínez MJ, Curull V, Blanco ML, Facia F, Mojal S, Vila J, et al.** Lung cancer at a university hospital: epidemiological and histological characteristics of a recent and historical series. *Arch Bronconeumol* 2005;41:307-12.
16. **Mäkitaro R, Pääkko P, Huhti E, Bloigu R, Kinnula VL.** An epidemiological study of lung cancer: history and histological types in a general population in northern Finland. *Eur Respir J* 1999;13:436-440.
17. **Salomaa ER, Sällinen S, o Heikkanen H, Liipo K.** Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Chest* 2005;128:2282-2288.
18. **Radzikowska E, Glaz P, Roszkowsky K.** Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance, status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20561 cases. *Annals of Oncology* 2002;13:1087-1093.
19. **Karlikaya C, Cakir-Edis E.** Lung cancer histopathology in the Thrace region of Turkey and comparison with national data. *Turbek Toraks* 2005;53:132-138.
20. **Villalba-Caloca J, Martínez-Heredero R.** Frecuencia del carcinoma broncopulmonar en pacientes fumadores y no fumadores diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el año 2001. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2004;17:27-34.
21. **Medina-Morales F, Echengoyen-Carmona R, Medina-Zarco LE, Galicia-Tapia J.** Características del cáncer pulmonar en un hospital de tercer nivel. *Rev Neum Cir Torax* 2002;61:27-30.
22. **Taoli E, Wynder EL.** Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:869-870.
23. **Kuan-Yu C, Chia-Hsueh C, Chong-Jen Y, Sow-Song K, Pan-Chir Y.** Distribution according to histologic type and outcome by gender and age Group in taiwanese patients with lung carcinoma. *Cancer* 2005;103:2566-2575.
24. **González JM, de Castro FJ, Barrueco M, Cordovilla R, Fernández JL, Gómez FP, et al.** Demoras diagnósticas en el cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2003;39:437-441.
25. **Soler T, Isamitt D, Carrasco O.** Rendimiento de la biopsia, cepillado y lavado bronquial por fibrobroncoscopia en el diagnóstico de cáncer pulmonar con lesiones visibles endoscópicamente. *Rev Med Chile* 2004;132:1198-1203

# Alcances de una estrategia educativa desde una perspectiva participativa de la educación en el desarrollo de lectura crítica de informes de investigación en médicos residentes de medicina nuclear

Yaneth Díaz-Torres,<sup>a</sup> Félix Arturo Leyva-González,<sup>a\*</sup> Jesús Salvador Valencia-Sánchez,<sup>b</sup> Virgilio Augusto López-Sámamo<sup>c</sup> y Faustino Félix-Espinoza<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Centro de Investigación Educativa y Formación Docente, <sup>b</sup>UMAE Hospital de Cardiología, <sup>c</sup>UMAE Hospital de Especialidades y <sup>d</sup>Coordinación de Educación en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 4 de diciembre de 2008

Aceptado: 12 de diciembre de 2008

## RESUMEN

**Objetivo:** Estimar los alcances de una estrategia educativa en el desarrollo de la lectura crítica de informes de investigación en médicos residentes de medicina nuclear.

**Métodos:** Estudio de intervención entre mayo y junio de 2007 para medir el grado de desarrollo de lectura crítica en médicos residentes de medicina nuclear. Se elaboró un instrumento con cinco resúmenes de informes de investigación en medicina nuclear, con 96 enunciados que exploraron cuatro indicadores (interpretar, enjuiciar, proponer y valoración de aspectos técnicos y tecnológicos). Se estimó la confiabilidad interna con la prueba de Kuder-Richardson 20 (0.89). Se conformaron cinco categorías: muy bajo (17-32), bajo (33-48), medio (49-64), alto (65-80) y muy alto (81-96). El análisis estadístico se realizó con estadística no paramétrica.

**Resultados:** Al inicio de la estrategia, 80 % de los residentes mostró un grado de dominio de lectura crítica muy bajo e incluso calificaciones dentro de lo explicable por efecto del azar; al final de la misma, 90% alcanzó un dominio medio. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0.02$ ).

**Conclusiones:** La estrategia educativa propició un avance en el desarrollo de lectura crítica de informes de investigación en medicina nuclear.

### Palabras clave:

Investigación educativa, estrategia educativa, lectura crítica, medicina nuclear

## SUMMARY

**Objective:** To estimate the impact of an educational strategy aimed at developing critical reading of research reports among medical residents enrolled in a nuclear medicine course.

**Methods:** We carried out an intervention study to measure the degree to which students developed critical reading skills in a one month period (May-June, 2007). We developed an instrument that included five summaries of research articles in nuclear medicine and 96 sentences that measured four indicators (interpret, judge, propose, and assessment of technical and technological aspects). The instrument's internal validity was measured using the Kuder-Richardson test (KR 20 = 0.89) stratified in five scores: very low (17-32), low (33-48), medium (49-64), high (65-80) and very high (81-96). Non-parametric statistics was employed to determine significant differences.

**Results:** At the beginning of the intervention, 0.80 of participating residents scored in the "very low" domain of critical reading even after controlling for a random effect. At the end of the study, 0.90 scored in the "medium" category. Results were statistically significant ( $p=0.02$ ).

**Conclusions:** The educational strategy tested, fostered the development of critical reading skills among a sample of nuclear medicine residents.

### Key words:

Educative research, educative strategy, critical reading, nuclear medicine

## Introducción

Dentro de los procesos educativos que tradicionalmente se llevan a cabo en las residencias médicas, las

sesiones bibliográficas constituyen una actividad educativa donde se privilegia lo memorístico, el consumo de información y el uso de la tecnología. En este sentido, la lectura tiene un carácter reproductor y trasmisor, de manera que se

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Félix Arturo Leyva-González. Centro de Investigación Educativa y Formación Docente. Edificio de la Coordinación en Salud en el Trabajo, sexto piso, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, puerta 3, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México D.F., México. Tel. y fax: (55) 5578 0132. Correo electrónico: felix.leyva@imss.gob.mx

favorece una actitud pasiva respecto a las fuentes de información, al considerar al conocimiento como algo externo al sujeto y sin sentido con la realidad del contexto donde se actúa.<sup>1</sup> La mayoría de las veces, en la práctica clínica actual las decisiones médicas son tomadas mediante la selección de los artículos más relevantes con mayor peso en la evidencia, graduada en forma jerárquica sin considerar el peso de la experiencia personal del profesional que toma las decisiones ni la propia elaboración del conocimiento, proceso cognitivo en el que intervienen las emociones y significados personales.<sup>2,3</sup> Las experiencias de aprendizaje ocupan un lugar de capital importancia dentro del proceso de formación de los médicos especialistas en medicina nuclear, quienes se enfrentarán a diversas situaciones-problema, las cuales deben aprender a manejar con pertinencia, por lo que la forma de hacerlo resulta decisiva para su desarrollo profesional futuro.

La lectura crítica desde la perspectiva participativa de la educación es una aptitud metodológica estrechamente unida a la experiencia, que permite ejercer la crítica, misma que se expresa en el individuo como una actitud hacia el cuestionamiento de los supuestos del conocimiento, que permite elaborar y reelaborar los conocimientos, al contrastar y confrontar las experiencias con las fuentes de información.<sup>4,5</sup> Desde esta perspectiva, la lectura es una forma diferenciada de la experiencia y se convierte en un medio insustituible para fundamentar, orientar, cuestionar o replantear la experiencia. En este sentido, el lector es capaz de alcanzar diversos grados de desarrollo, lo que le permite ejercitar sus capacidades para interpretar, enjuiciar y proponer para la toma de decisiones. La crítica, desde esta perspectiva, se refiere al desarrollo de capacidades de análisis y reflexión, que permitan al residente tener argumentos más sólidos para formular propuestas que mejoren los planteamientos propios.

En la especialidad de medicina nuclear existe la responsabilidad de formar a los médicos con mayor calidad en todo aquello que fortalezca la atención médica. En la educación tradicional no se propicia el desarrollo de aptitudes que les permitan incursionar en la crítica metódica de su quehacer profesional, limitando la posibilidad de su refinamiento, por lo que la mayoría de las veces los estudiantes terminan su instrucción sin haber aprendido a decidir cuándo sus prácticas necesitan cambiar en respuesta a las situaciones de los pacientes, por lo que la mayoría de las veces su preparación solo les permite evocar información sin saber aplicarla a situaciones concretas. En este sentido, es baja su capacidad de construir y proponer puntos de vista propios y originales en el ámbito de su actuar para contribuir a mejorar la salud de los individuos y de la sociedad que los han formado.

En cuanto a las indagaciones empíricas en el campo de la medicina nuclear, lo más próximo que existe a esta investigación es el trabajo de Pérez (2002),<sup>6</sup> quien concluye que el grado de desarrollo de la aptitud práctica para la interpretación de imágenes gammagráficas es bajo, lo cual tiene estrecha relación con el problema del que se ocupa esta investigación.

El objetivo del presente trabajo es estimar los alcances de una estrategia educativa promotora de la participación,

respecto al desarrollo de la aptitud para la lectura crítica de informes de investigación.

## Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo de intervención, entre mayo y agosto de 2007, en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), con todos los médicos residentes de medicina nuclear, un total de 10 en los tres años de residencia, ubicados en una sola sede en la ciudad de México. La inasistencia mayor a 15% de las sesiones (2/14) constituyó un criterio de eliminación, así como incumplimiento de las tareas mayor a 15% (2/14) y ausencia de alguna medición.

El concepto de lectura crítica considerada para desarrollar la estrategia educativa fue aptitud metodológica que conduce en el camino del aprendizaje autónomo, sustentada en una actitud reflexiva y cuestionadora del sujeto respecto al informe de investigación, misma que le permite identificar sus componentes, reconstruirlo, enjuiciarlo y elegir alternativas que lo superen. Los indicadores a analizar fueron:

1. *Interpretar*: reconstrucción del contenido de un trabajo o informe de investigación, incluyendo la identificación de cada una de sus partes (tipo de estudio, diseño, muestreo, variables e indicadores, procedimientos de control, de observación y medición, así como descifrar el significado de la tabla o gráfica).
2. *Enjuiciar*: habilidad que permite diferenciar lo que es novedoso, relevante, pertinente, útil, válido y fuerte de lo que no lo es, de cada aspecto considerado en la interpretación.
3. *Proponer*: elegir alternativas que superen lo observado o realizado. Estas propuestas pueden referirse a un diseño que se considere superior, a procedimientos de muestreo, control, observación, medición y análisis más apropiados, a la formulación de otros argumentos de más peso o mayor rigor para apoyar la interpretación de los datos.
4. *Valoración de aspectos tecnológicos y técnicos (técnica)*: examinación en el artículo o informe de investigación de los aspectos necesarios para la ejecución de procedimientos, que se vuelven el sustento del cuánto, cómo y cuándo se hacen las cosas, que determinan la obtención de resultados más confiables para el diagnóstico.

Numéricamente los cuatro indicadores se expresan en las puntuaciones obtenidas en la parte correspondiente del instrumento de medición. Asimismo, la puntuación global se considera un continuo (la escala teórica de calificaciones probables tienen un intervalo de -96 a +96).

### Construcción y validación del instrumento de medición

El instrumento fue construido con cinco resúmenes de artículos o informes de investigación en medicina nuclear seleccionados de acuerdo con el tipo de estudios de medicina nuclear que con mayor frecuencia son solicitados y conforme la utilidad de las pruebas diagnósticas, según las guías de la Universidad de McMaster.<sup>7,8</sup>

**Cuadro I.** Calificaciones globales\* de lectura crítica obtenidas al inicio y al final de la estrategia educativa

Grupo (n=10)	Inicio	Final	p**
Lectura crítica	24 (-2-28)	57 (32-66)	0.002

Calificación teórica máxima de lectura crítica: 96.

\*Expresadas en medianas y rangos; \*\*Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

El proceso de validación del instrumento de lectura crítica sobre los aspectos de construcción se valoró a través de tres expertos en investigación educativa que tuvieran dos o más años de experiencia en docencia y trabajos publicados. La validez de contenido<sup>9,10</sup> sobre los aspectos técnicos y médicos relacionados con la especialidad la emitieron cuatro médicos especialistas en medicina nuclear con dos años de experiencia en docencia e investigación clínicoepidemiológica. El consenso 4/4 o el acuerdo 3/4 obtenido entre los jueces fue el criterio para considerar la respuesta correcta de cada enunciado. Se realizó una prueba piloto en 10 residentes de medicina interna. La confiabilidad obtenida con la prueba de Kuder-Richardson fue de 0.89. Por otra parte, se aplicó la fórmula de Pérez-Padilla y Viniegra<sup>11</sup> para calcular las puntuaciones esperadas por efecto del azar y a partir de éstas se constituyeron cinco categorías (muy bajo [17, 32], bajo [33, 48], medio [49, 64], alto [65, 80] y muy alto [1, 96]). La versión final quedó conformada por cinco resúmenes y 96 enunciados; 26 para cada uno de los indicadores: interpretar, enjuiciar y proponer y 18 para el indicador de valoración de los aspectos tecnológicos y técnicos. Se balancearon en cuanto a la respuesta correcta: 48 verdaderos y 48 falsos.

### Intervención educativa

Consistió en actividades en aula, una sesión por semana con una duración de cuatro horas cada una. El número total de sesiones fue de 14. Las actividades se realizaron en forma de seminario: cada alumno participó con sus comentarios y puntos de vista respecto al análisis del artículo de investigación clínica en los siguientes aspectos: tipo de estudio,

**Cuadro II.** Calificaciones\* obtenidas por indicador de lectura crítica en las mediciones al inicio y al final de la estrategia educativa

Indicador	Medición		p**
	Inicial	Final	
Interpretar (n=26)	13 (-2-22)	18 (14-20)	0.01
Enjuiciar (n=26)	4 (-6-12)	19 (14-22)	0.005
Proponer (n=26)	4 (-2-6)	9 (0-16)	0.03
Técnica (n=18)	5 (0-10)	12 (6-14)	0.009
p***	.0001	.01	

\*Expresadas en medianas y rangos; \*\*Prueba de rangos asignados de Wilcoxon; \*\*\*Prueba  $\chi^2$ .

diseño, tipo de variables, técnicas de muestreo, procedimientos, técnicas de adquisición de estudio y procesamiento, pruebas estadísticas, resultados y conclusiones. El profesor intervino haciendo preguntas o comentarios para enfatizar los aspectos relevantes, reencauzó las discusiones, señalando las observaciones profundas y esclarecedoras, así como los argumentos fuertes y pertinentes a los alumnos.

### Mediciones

En la sesión inicial (medición inicial) y en la última sesión (medición final) se aplicó el instrumento de medición. La calificación del instrumento se efectuó con técnica cegada, por una persona ajena a la investigación.

El procedimiento para calificar el instrumento consistió en:

$$\frac{\sum \text{respuestas correctas}}{\sum \text{respuestas}} = \text{calificación global}$$

Los enunciados con respuesta "no sé" no sumaron ni restaron puntos. La calificación teórica máxima fue de 96.

### Análisis estadístico

Por el tamaño poblacional y el nivel de medición de la variable estudiada se aplicaron pruebas de estadística no paramétrica.<sup>12</sup>

## Resultados

El instrumento para evaluar la lectura crítica alcanzó una validez de contenido que permitió estimar el grado de desarrollo de lectura crítica en artículos de investigación en medicina nuclear.

En el cuadro I se presentan las calificaciones globales de lectura crítica al inicio y al final de la estrategia educativa en un grupo de médicos residentes de medicina nuclear; al efectuar el análisis al interior del grupo se observó un avance estadísticamente significativo.

Al analizar por separado los años de residencia se apreció el mismo comportamiento de los tres años de residencia al interior de cada medición. Cuando se analizó por separado cada indicador de lectura crítica (Cuadro II), se encontró un avance estadísticamente significativo en los cuatro indicadores, siendo más significativo en interpretar y enjuiciar.

En relación con los hallazgos mostrados en el cuadro III se aprecia que antes de la estrategia, del grupo total (n=10) se encontraban ubicados en nivel muy bajo cinco médicos residentes, con una proporción de 0.50, incluso tres (0.30) estuvieron dentro de lo explicable por efecto del azar. Después de la misma se observaron movimientos ascendentes, donde nueve residentes (0.90) se ubicaron en la categoría "medio" y un residente (0.10) en la categoría "bajo". Posterior a la intervención educativa ya no se observaron alumnos dentro de la calificación esperada por efecto del azar.

Al analizar por año de residencia se puede observar un comportamiento similar en los tres años de la residencia

antes de la estrategia: excepto dos residentes de primer año ubicados en la categoría "bajo", el resto se encontraba en nivel muy bajo y dentro de lo explicable por efecto del azar y posterior a la misma, la mayoría de los residentes de primer, segundo y tercer año se ubicaron en categoría "medio", excepto un residente de tercer año que persistió dentro de lo explicable por efecto del azar.

También se aplicó la prueba de McNemar con el propósito de estimar la tendencia de cambio en el desarrollo de lectura crítica, para lo cual se consideró como criterio que los alumnos tuvieran un movimiento de 25% o más, tomando como referente la calificación de la medición inicial respecto a la final: ocho de los 10 alumnos alcanzaron este criterio, estadísticamente significativo ( $p=0.02$ ).

## Discusión

Bajo la perspectiva de la educación tradicional, los médicos residentes se apoyan fundamentalmente en el consumo de información y tecnología. Por la misma inercia, esta forma de educación ha mantenido cierta distancia respecto a las realidades de la vida misma. La mayoría de las veces, los médicos residentes se limitan a buscar y seleccionar la información y su experiencia es suplantada por ésta, situación que no favorece las condiciones para desarrollar la aptitud de la lectura crítica que permita alcanzar una atención de los pacientes con calidad.

De lo anterior resulta que al desvincular la experiencia del sujeto con la búsqueda de las fuentes de información, esta situación imposibilita la emisión de un juicio apropiado respecto a la información consultada al no cuestionarla, jerarquizarla y en este mismo sentido valorar (a partir de los informes examinados) y proponer los aspectos tecnológicos y técnicos que el tipo de especialidad médica requiere.

Los resultados iniciales de esta indagación revelan la necesidad de una práctica educativa fincada en una perspectiva epistemológica diferente sustentada en la reflexión y la crítica como detonadores del actuar y de la toma de decisiones.

Las puntuaciones obtenidas muestran, al igual que otras indagaciones,<sup>6</sup> que la lectura crítica y las aptitudes con las que tiene estrecha relación son situaciones que el sistema tradicional no favorece.<sup>13,14</sup> Esto se puede estimar al comparar que los resultados no difieren mucho de los informados en otros grupos de residentes de otras especialidades médicas y quirúrgicas, con grados de dominio en lectura crítica baja y muy baja, e incluso con puntuaciones dentro de lo esperado por efecto del azar, como lo informado por Cobos (1996)<sup>15</sup> en residentes de primer año de las especialidades de anestesiología, cirugía general, medicina interna, pediatría y urgencias médico-quirúrgicas de tres hospitales generales de zona del IMSS, en Monterrey, Nuevo León, en quienes encontró que la mayoría de las puntuaciones antes de las estrategias educativas estaban dentro de lo esperado por efecto del azar y posterior a las estrategias solo se logró un avance en el indicador interpretar.

En esta indagación en médicos residentes de medicina nuclear se presentó mayor avance en los indicadores interpretar y enjuiciar, no así en proponer y valoración de aspectos tecnológicos y técnicos. En este mismo sentido, Leyva,<sup>16</sup> en su investigación de lectura crítica en médicos residentes de las especialidades troncales, encontró en la calificación global un bajo desarrollo de esta aptitud y que 28% (116 de 410) de los alumnos no superó el nivel de calificación explicable por efecto del azar.

Estos resultados podrían ser explicados por los macroambientes educativos (residencias médicas) donde no se propicia de manera deliberada e intencionada el desarrollo de esta aptitud y sí la acumulación de la información disponible. Visto de esta manera, la lectura crítica está lejos de constituirse en una habilidad que permita a los alumnos poner en tela de juicio los conocimientos que se dan por sentados en las diversas fuentes de información que leen durante su formación.<sup>17</sup>

Los resultados en lectura crítica después de la estrategia educativa referida en este trabajo, muestran cierto cambio; tal vez no de la magnitud que cabría esperar, pero que de alguna manera reflejan que una práctica educativa susten-

**Cuadro III.** Grado de avance de lectura crítica por año de residencia, al comparar dos mediciones efectuadas en dos momentos diferentes

Categorías	R1 (n=3)** Mediciones		R2 (n=3)** Mediciones		R3 (n= 4)** Mediciones		Total (n=10) Mediciones	
	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
	n	p*	n	p*	n	p*	n	p*
Muy alto y alto (65-96)								
Medio (49-64)		3 1.00		3 1.00		3 0.75		9 0.90
Bajo (33-48)	2 0.66					1 0.25	2 0.20	1 0.10
Muy bajo (17-32)			2 0.66		3 0.75		5 0.50	
Azar $\leq 16$	1 0.33		1 0.33		1 0.25		3 0.30	
Total	3 1.00	3 1.00	3 1.00	3 1.00	4 1.00	4 1.00	10 1.00	10 1.00

\* Proporciones

\*\* Médicos residentes de primero, segundo y tercer años

\*\*\* Las categorías alto y muy alto se compactaron por tener valores de cero.

tada en la participación se va distanciando de manera paulatina de la tradicional.

Los resultados aportados por la prueba de McNemar muestran un avance en lectura crítica, atribuible a la estrategia educativa. Ahora, cuando se hizo un análisis de las calificaciones de lectura crítica por año de residencia (Cuadro II) no se observó un avance estadísticamente significativo en la medición final en los tres años de residencia. La explicación para dar cuenta de esta situación es que cuando se trabaja con tamaños muestrales muy pequeños, las probabilidades de que se expresen diferencias estadísticas significativas son remotas; en estos casos, la estadística muestra insuficiencia al no ser sensible para detectar los cambios sutiles que se pudieron haber dado en los alumnos.

El que sea en los indicadores interpretar y enjuiciar donde radica la diferencia (ya que se alcanzaron las más altas puntuaciones en estas habilidades) se puede explicar porque son menos complejos que la habilidad para formular propuestas y valorar los aspectos tecnológicos y técnicos.

Queremos señalar que una de las limitaciones del presente estudio es no haber contado con un grupo de control comparativo, lo cual hubiera permitido estimar con mayor fortaleza los alcances de la estrategia educativa; sin embargo, esta aproximación nos abre el camino a otras indagaciones.

En la propuesta teórica de la perspectiva de la educación participativa (cuyo sustento epistemológico es la crítica de la experiencia), el profesor requiere desarrollar aptitudes que le permitan favorecer el desarrollo de las aptitudes de sus alumnos, lo que se traducirá en avances cada vez más significativos en ambos.<sup>18</sup> Nuestros resultados apoyan la necesidad de favorecer propositivamente el desarrollo de estas aptitudes y sustentan la idea de que el aprendizaje depende en gran medida de las condiciones y circunstancias que el profesor propicie y, por consiguiente, del ambiente en el que se desarrolla la práctica educativa.

## Referencias

1. **Vázquez MC, Insfrán SM, Cobos AH.** Papel de la experiencia docente, en estrategias educativas promotoras de la participación. *Rev Med IMSS* 2003; 41:23-29.
2. **Viniegra VL.** La Enseñanza de la medicina. En: *Cómo acercarse a la medicina*. México: Limusa; 1991. p. 89-116.
3. **Viniegra VL.** Un acercamiento a la crítica. En: *Educación y crítica. El proceso de elaboración del conocimiento*. México: Paidós Educador; 2002. p. 13-55.
4. **Viniegra VL, Aguilar ME.** El proceso de conocimiento. En: *Hacia otra concepción del currículo. Un camino alternativo para la formación de docentes-investigadores*. México: Unidad de Investigación Educativa, IMSS; 2003. p. 24-61.
5. **Leyva GFA, Viniegra VL.** Lectura crítica en médicos residentes de las especialidades troncales. *Rev Invest Clin* 1999;51:31-38.
6. **Pérez JP, Aguilar ME.** La aptitud para la interpretación de imágenes gamma-gráficas en residentes de medicina nuclear. *Rev Invest Clin* 2002;52:29-35.
7. Evidence-based Medicine Working Group. Evidence-based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-2425.
8. Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. *JAMA* 1994;272:1367-1395.
9. **Campbell D, Stanley J.** *Diseños experimentales y cuasiexperimentales*. Buenos Aires, Argentina: Amorroutu; 2005.
10. **Nunnally JC, Bernstein IH.** *Construction of conventional tests. Psychometric theory*. New York, EUA: McGraw-Hill; 1994.
11. **Pérez PJ, Viniegra VL.** Método para calcular la distribución de las calificaciones esperadas por azar en un examen de tipo falso, verdadero y no sé. *Rev Invest Clin* 1989;41:375-379.
12. **Siegel S, Castellán NJ.** *Estadística no paramétrica, aplicada a las ciencias de la conducta*. México: Trillas; 2005.
13. **Viniegra VL.** El desafío de la educación en el IMSS: cómo constituirse en la avanzada de la superación institucional. *Rev Med IMSS* 2005;43(4):305-321.
14. **Viniegra VL.** Crítica al modelo de atención a la salud. En: *La crítica: aptitud olvidada por la educación*. México: Unidad de Investigación Educativa, IMSS; 2000. pp. 191-209.
15. **Cobos AH, Espinosa AP.** Comparación de dos estrategias educativas en la lectura crítica de médicos residentes. *Rev Invest Clin* 1996;48:431-436.
16. **Leyva GFA.** Lectura crítica en médicos residentes de las especialidades troncales. *Rev Invest Clin* 1999;51:31-38.
17. **Peralta HIC, Espinosa AP.** ¿El dominio de la lectura crítica va de la mano con la proximidad a la investigación en salud? *Rev Invest Clin* 2005;57:775-783.
18. **Vázquez MC, Insfrán SM, Cobos AH.** Papel de la experiencia docente, en estrategias educativas promotoras de la participación. *Rev Med IMSS* 2003;41:23-29.

# Incremento del glutamato en el estriado de asociación en esquizofrenia. Resultados preliminares de un estudio longitudinal con espectroscopia con resonancia magnética

Camilo de la Fuente-Sandoval,<sup>a</sup> Rafael Favila,<sup>b</sup> Patricia Alvarado,<sup>c</sup> Pablo León-Ortiz,<sup>d</sup> Leonardo Díaz-Galvis,<sup>e</sup> Carmen Amezcua,<sup>e</sup> Erik García-Muñoz<sup>a</sup> y Ariel Graff-Guerrero\*<sup>c, f</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Psiquiatría Experimental y <sup>d</sup>Departamento de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México D.F., México, <sup>b</sup>GE Healthcare, México D.F., México, <sup>c</sup>Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, Querétaro, Qro., México, <sup>e</sup>Dirección Médica, Janssen-Cilag, México D.F., México, <sup>f</sup>PET Schizophrenia Research Group, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canadá

Recibido en versión modificada: 10 de octubre de 2008

Aceptado: 9 de enero de 2009

## RESUMEN

**Objetivo:** Comparar los niveles de glutamato en el núcleo caudado dorsal, región rica en dopamina, y el cerebelo, región pobre en dopamina, en pacientes con esquizofrenia, durante un episodio psicótico agudo, después de recibir tratamiento antidopaminérgico (risperidona) y en controles sanos.

**Métodos:** Se incluyeron 14 pacientes con esquizofrenia aguda sin tratamiento y 14 controles sanos. A los pacientes se les realizaron dos estudios de espectroscopia por resonancia magnética de protones (ERM<sup>1</sup>H). El primero antes de tratamiento y el segundo a las seis semanas de tratamiento efectivo. Los controles fueron evaluados en una ocasión. Los niveles de glutamato fueron normalizados con la concentración de creatina.

**Resultados:** Los niveles de glutamato/creatina fueron mayores en el caudado dorsal de los pacientes previo a tratamiento ( $t=-2.16$ ,  $p=0.03$ ) y después del tratamiento en comparación con los controles ( $t=2.12$ ,  $p=0.04$ ). Los niveles de glutamato en el cerebelo no cambiaron con el tratamiento y fueron iguales a los controles.

**Conclusiones:** Nuestros resultados indican que el incremento del glutamato en el caudado dorsal se encuentra en relación con la enfermedad y no cambia después de seis semanas de tratamiento antipsicótico efectivo. Más aún, la ausencia de diferencias en el cerebelo sugiere que el incremento del glutamato presente en la esquizofrenia se podría relacionar a regiones con abundante innervación dopaminérgica.

### Palabras clave:

Glutamato, esquizofrenia, espectroscopia por resonancia magnética, tratamiento antipsicótico

## SUMMARY

**Objective:** To compare glutamate levels (Glu) found in the dorsal-caudate nucleus (a dopamine rich region) and in the cerebellum (a low dopamine region) among: 1) schizophrenia patients undergoing an acute psychotic episode, 2) after receiving antidopaminergic treatment (Risperidone), and 3) healthy controls.

**Methods:** Fourteen drug-free patients with schizophrenia and fourteen healthy controls were included. Patients underwent two proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) studies, one prior to treatment and the second after 6-weeks of daily Risperidone treatment. Controls underwent one 1H-MRS study. Glutamate levels were normalized according to the relative concentration of Creatine (Cr).

**Results:** The dorsal-caudate nucleus among schizophrenia patients showed higher levels of Glu/Cr during the drug-free condition ( $t=-2.16$ ,  $p=0.03$ ) and after antipsychotic treatment ( $t=2.12$ ,  $p=0.04$ ) compared with controls. No difference was observed in the cerebellum between the drug-free, post-treatment and controls conditions.

**Conclusions:** Our results suggest that the Glu increase observed in the dorsal-caudate in schizophrenia is illness-mediated and does not change after 6-weeks of antipsychotic treatment. Moreover, the lack of change detected in the cerebellum suggests that the Glu increase in schizophrenia is not ubiquitous within the brain and that may be associated with dopamine target regions.

### Key words:

Glutamate, schizophrenia, magnetic resonance spectroscopy, antipsychotic treatment

## Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico caracterizado por síntomas psicóticos, deterioro cognoscitivo, apatía y aislamiento.<sup>1</sup> En la actualidad se desconoce su causa, sin embargo, se ha propuesto como una enfermedad

de origen multifactorial, resultado de la combinación de cierta susceptibilidad genética y diversos factores ambientales.<sup>2,3</sup>

El tratamiento convencional es mediante medicamentos que actúan como antagonistas o agonistas parciales en los receptores D<sub>2/3</sub> a dopamina; no obstante, este tratamiento tiene su efecto principal sobre los síntomas psicóticos, con

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Ariel Graff-Guerrero. Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, 76230 Querétaro, Querétaro, México. Correo electrónico: ariel\_graff@yahoo.com.mx

un limitado efecto en los síntomas negativos.<sup>4</sup> Por otro lado, un estudio reciente mostró que actuando sobre el sistema glutamatérgico se puede lograr una mejoría clínica de los síntomas, de forma equivalente a un antagonista dopaminérgico.<sup>5</sup> De esta forma se ha planteado la participación de los sistemas dopaminérgico y glutamatérgico en la fisiopatología de la esquizofrenia.

La interacción entre estos sistemas de neurotransmisión ha sido ampliamente documentada,<sup>6-9</sup> y estudiar la interacción entre dopamina y glutamato podría ser importante para entender las bases neurobiológicas de la esquizofrenia. La hipótesis dopaminérgica ha sido la más duradera para este trastorno y propone que el sistema dopaminérgico presenta un funcionamiento aberrante en estos pacientes.<sup>10-17</sup> Sin embargo, otra propuesta sugiere que esta desregulación dopaminérgica podría ser una vía final común y secundaria a una alteración en la neurotransmisión glutamatérgica.<sup>18-20</sup>

En la actualidad ha sido posible cuantificar *in vivo*, mediante la técnica de neuroimagen PET (*positron emission tomography*), la interacción del sistema glutamatérgico sobre el dopaminérgico,<sup>21-24</sup> concluyendo que el antagonismo glutamatérgico se asocia con incremento de dopamina en la corteza cerebral y el cuerpo estriado e induce o empeora algunos de los síntomas positivos (alucinaciones y delirios) y negativos (aplanamiento afectivo, alergia, abulia, aislamiento social) observados en la esquizofrenia.<sup>21,22,24</sup>

Avances recientes en la técnica de espectroscopia por resonancia magnética de protones (ERM<sup>1</sup>H) han hecho posible la evaluación *in vivo* del sistema glutamatérgico, haciendo factible la cuantificación de glutamato y de glutamina de forma no invasiva en humanos.<sup>25,26</sup> A pesar de estudios de ERM<sup>1</sup>H que describen alteraciones en el glutamato de pacientes con esquizofrenia,<sup>27-29</sup> hasta el momento no hay investigaciones publicadas que exploren el efecto del tratamiento con un antagonista dopaminérgico en el núcleo caudado dorsal, estructura rica en aferencias y receptores D<sub>2/3</sub> a dopamina y en el cerebelo, región utilizada como referencia por su mínima cantidad de receptores a dopamina y la ausencia de aferencias dopaminérgicas.<sup>30</sup>

El objetivo de este estudio fue comparar los niveles de glutamato en el núcleo caudado anterodorsal (estriado de asociación)<sup>31</sup> y en el cerebelo de pacientes con esquizofrenia, durante el episodio psicótico agudo y después de recibir tratamiento con un antagonista dopaminérgico (risperidona). Estas respuestas fueron comparadas con un grupo control. Como objetivo secundario se midieron los niveles de n-acetil-aspartato (NAA) en las mismas regiones cerebrales. Se considera que el NAA es un marcador de integridad o disfunción neuronal y predice la severidad de la enfermedad en algunas enfermedades neurodegenerativas.<sup>32-34</sup>

## Material y métodos

### *Muestra clínica*

El estudio fue aprobado por el Comité Científico y de Ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel

Velasco Suárez" (INNN). Todos los sujetos incluidos dieron su consentimiento por escrito para participar.

Se incluyeron 20 pacientes diagnosticados con esquizofrenia mediante una entrevista clínica estructurada,<sup>35</sup> de los Servicios de Urgencias, Consulta Externa y Hospitalización del INNN. De los pacientes reclutados en un inicio, solo 14 terminaron el estudio de imagen (dos no cooperaron durante el estudio, dos no respondieron al antipsicótico y uno retiró su consentimiento). Siete de los pacientes incluidos se encontraban en su primer episodio psicótico. Los pacientes fueron incluidos en el estudio si la duración de la enfermedad era menor a cuatro años, si tuvieron una puntuación en la Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia (PANSS)<sup>36</sup> mayor a 17 con al menos dos reactivos de la subescala positiva  $\geq 4$ , si estuvieron libres de tratamiento antipsicótico por al menos un mes y si fueron considerados durante la entrevista como competentes para consentir a los procedimientos involucrados. Los pacientes fueron excluidos si tenían otra comorbilidad médica o enfermedad neurológica, abuso actual o historia positiva de dependencia a drogas (con excepción de nicotina), comorbilidad con otro diagnóstico psiquiátrico en el eje I, riesgo suicida elevado o agitación psicomotriz.

Posterior al primer estudio de imagen cerebral, los pacientes fueron tratados de manera abierta con risperidona a dosis flexibles y por criterio clínico con dosis entre 1 y 5 mg por día. No se permitió el uso de otra medicación concomitante. Como medida primaria de efectividad del tratamiento se consideró una reducción de al menos 30% en la PANSS a las seis semanas de tratamiento con relación a la medición basal.<sup>36,37</sup>

Los resultados del estudio de ERM<sup>1</sup>H de los pacientes (pre y postratamiento) fueron comparados con un grupo de controles sanos pareados por sexo y edad. Estos sujetos fueron evaluados de la misma manera que los pacientes y fueron excluidos del estudio si tenían historia de cualquier trastorno psiquiátrico o antecedentes familiares para esquizofrenia. Los sujetos del grupo control tuvieron un solo estudio de ERM<sup>1</sup>H. A todos los participantes (pacientes y controles) se les realizó una prueba de detección de drogas en orina una hora antes de cada estudio de imagen.

### *Espectroscopia por resonancia magnética de protones (ERM<sup>1</sup>H)*

Los estudios de ERM<sup>1</sup>H se realizaron en el resonador magnético de alto campo 3T GE (General Electric Co, Milwaukee, Wisconsin) del INNN. Los sujetos fueron centrados a lo largo de la línea cantomeatal e inmovilizados por medio de una cinta en la frente para prevenir movimiento durante la adquisición. Las imágenes de ERM<sup>1</sup>H se obtuvieron utilizando una secuencia de pulso PRESS con un TR=1500 ms, 128 repeticiones en elementos de volumen (voxels) de 4 ml (2 × 2 × 1 cm) centrados en el núcleo caudado dorsal derecho y la corteza del cerebelo derecha en todos los sujetos estudiados. Los voxels fueron definidos sobre la proyección axial de una imagen volumétrica pesada a T1 (SPGR) y orientada sobre una horizontal de la comisura anterior a la posterior (CA-CP).

El voxel del caudado dorsal o estriado de asociación<sup>31</sup> se localizó 3 mm dorsal a la CA y el voxel del cerebelo se localizó en la corteza cerebelar por abajo del pedúnculo cerebeloso inferior, evitando la línea media. Los metabolitos identificados con la ERM<sup>1</sup>H fueron el n-acetil-aspartato (NAA), n-acetilaspartil-glutamato (NAAG), creatina, colina, glutamato y glutamina. Los metabolitos fueron normalizados con la concentración de creatina y fueron analizados mediante el modelo de combinación lineal incluido en el programa LCModel.<sup>38</sup> Éste es un método con el que se obtienen estimaciones de las concentraciones de los metabolitos con sus incertidumbres, es completamente automático, no interactivo e independiente del operador. El programa LCModel utiliza los espectros obtenidos *in vitro* como una base para analizar otros espectros medidos *in vivo*, por medio de una combinación lineal de un modelo de espectros de soluciones de metabolitos.<sup>38</sup>

### Análisis estadístico

Los resultados se presentan como medias y desviaciones estándar. Las comparaciones entre pacientes y controles se realizaron con  $\chi^2$  para las variables categóricas y prueba de *t* para las variables continuas. El nivel de significancia se estableció en un valor  $p < 0.05$ .

## Resultados

La muestra incluida en el análisis fue de 14 pacientes (edad  $24.9 \pm 5.9$  años, siete hombres) y 14 controles ( $26.6 \pm 5.9$  años, siete hombres). Todos los pacientes se encontraban durante un episodio psicótico agudo (PANSS  $87.7 \pm 19.8$ ) y sin tratamiento durante el mes previo. Todos los pacientes fueron tratados con risperidona ( $3.43 \pm 1.45$  mg/día), con mejoría clínica significativa de los síntomas psicóticos después de seis semanas de tratamiento (PANSS postratamiento  $56.2 \pm 12.1$ ) ( $t = 11.69$ ,  $p < 0.001$ ).

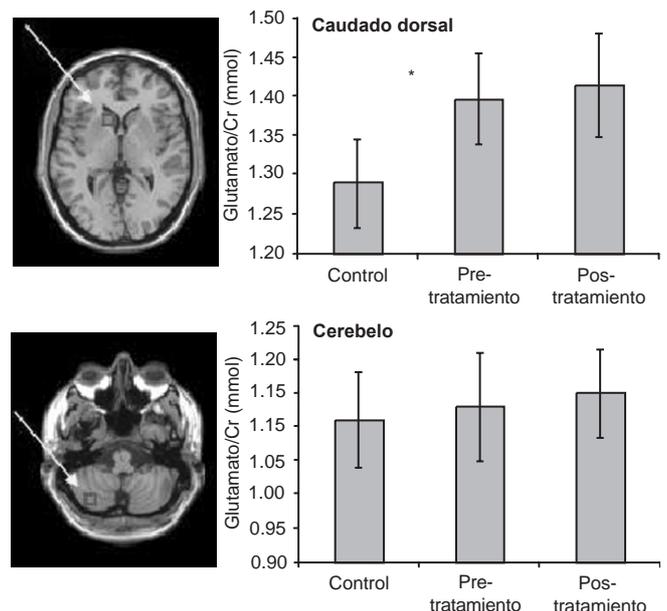
Los niveles de glutamato/creatina en el núcleo caudado de los pacientes fueron mayores durante el episodio psicótico agudo (pretratamiento) ( $t = -2.16$ ,  $p = 0.03$ ) y después del tratamiento ( $t = 2.12$ ,  $p = 0.04$ ), en comparación a los controles sanos. No se presentaron cambios en los niveles de glutamato relacionados con el tratamiento (Figura 1). También se encontró disminución en la concentración de NAA en el caudado de los pacientes pre y postratamiento (control *versus* pre  $t = 2.20$ ,  $p = 0.03$ ; control *versus* pos  $t = 2.24$ ,  $p = 0.03$ ) respecto al grupo control. No se presentaron cambios en los niveles de NAA relacionados con el tratamiento ( $t = 0.38$ ,  $p = 0.9$ ). En acuerdo con nuestra predicción, no se identificaron diferencias entre los grupos en el cerebelo para glutamato (Figura 1) (control *versus* pre  $t = 1.27$ ,  $p = 0.2$ ; control *versus* pos  $t = 1.0$ ,  $p = 0.3$ ; pre *versus* pos  $t = -0.4$ ,  $p = 0.9$ ) ni para NAA (control *versus* pre  $t = -0.1$ ,  $p = 0.8$ ; control *versus* pos  $t = -0.5$ ,  $p = 0.5$ ; pre *versus* pos  $t = -0.3$ ,  $p = 0.7$ ). Además, se identificó que los síntomas psicóticos cuantificados mediante la escala de PANSS correlacionaron de forma directa con los niveles de glutamato en el caudado dorsal ( $r = 0.40$ ,  $p < 0.05$ ) antes del tratamiento.

## Discusión

Nuestro estudio muestra que el incremento en el glutamato y la disminución del NAA en el estriado de asociación (caudado dorsal) está relacionado con la enfermedad y no cambia después de seis semanas de tratamiento antipsicótico efectivo. Más aún, la ausencia de modificación en el cerebelo sugiere que los cambios en glutamato en la esquizofrenia no se presentan en cualquier región del cerebro y pudieran estar asociados a regiones dopaminérgicas. La disminución del NAA en el núcleo caudado es consistente con los resultados de otro estudio reciente,<sup>39</sup> lo que orienta a una alteración relacionada con la enfermedad y no con el estado clínico.

El caudado dorsal o estriado de asociación (o cognoscitivo)<sup>31</sup> forma parte del sistema límbico. El estriado de asociación consiste en la sección dorsal del caudado y también se le conoce como neoestriado.<sup>40</sup> Ésta es una estructura rica en aferencias y receptores  $D_{2/3}$  a dopamina, utilizada para cuantificar el efecto *in vivo* de los antipsicóticos.<sup>30,41</sup> Además, esta región del estriado es la que establece el mayor número de conexiones con la corteza frontal.<sup>42</sup> Esto es de gran interés para el estudio de la esquizofrenia, ya que la corteza frontal se encuentra implicada en los déficits cognoscitivos que presentan los pacientes y con los síntomas negativos de la enfermedad.

Por otro lado, la corteza del cerebelo es ampliamente utilizada como región de referencia por su mínima cantidad de receptores a dopamina y la ausencia de aferencias dopaminérgicas.<sup>43-45</sup> Al igual que el caudado dorsal, la corteza del cerebelo es rica en células glutamatérgicas<sup>40</sup> y en aferencias corticales, incluyendo de la corteza frontal.<sup>46-49</sup> De esta forma, una de las diferencias entre el caudado dorsal y el cerebelo son las aferencias dopaminérgicas presentes



**Figura 1.** Niveles de glutamato en el caudado dorsal y corteza del cerebelo en controles y pacientes, antes y después de seis semanas de tratamiento con risperidona. \*  $p < 0.05$ .

solo en el caudado dorsal, por lo cual es posible proponer que los cambios observados en el glutamato del caudado dorsal están relacionados con el tono dopaminérgico.

Por otro lado, la ausencia de cambios en el NAA, previo y posterior al tratamiento, apunta a una pérdida de integridad o disfunción neuronal relacionada con la enfermedad. Esto mismo se ha encontrado en otras áreas cerebrales de pacientes con esquizofrenia, como el hipocampo y el lóbulo frontal.<sup>50</sup>

El incremento de glutamato en los pacientes sin tratamiento está de acuerdo con la hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia, la cual deriva de la evidencia de que la hipofunción del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) inducida por drogas produce síntomas psicóticos similares a los de la esquizofrenia en humanos.<sup>20</sup> Asimismo, ocasiona degeneración neuronal en diversas regiones corticales y límbicas en modelos murinos.<sup>51</sup> Estos hallazgos han indicado que hay un incremento en el glutamato secundario a una hipofunción (antagonismo) del receptor NMDA, lo cual puede explicar los síntomas de la enfermedad.<sup>18-20</sup> Esto va de acuerdo con nuestros resultados (aumento de glutamato) en los pacientes con esquizofrenia.

También se ha descrito incremento en los niveles de glutamato en la corteza prefrontal, cíngulo y tálamo en pacientes con esquizofrenia sin recibir tratamiento<sup>52,53</sup> y, contrario a nuestros resultados, también se ha descrito disminución del glutamato en el cíngulo de pacientes con esquizofrenia crónica.<sup>27</sup> La causa de esta discrepancia con nuestros resultados no es clara y requiere replicarse; sin embargo, la diferente localización y la menor duración de la enfermedad en nuestros pacientes podrían explicarla.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones que vale la pena mencionar: primera, el tamaño de la muestra es pequeño, por lo que las comparaciones se realizaron sin control de comparaciones múltiples y con estadística univariada. Esto es importante para tener una certeza en cuanto a los resultados obtenidos, aunque cabe resaltar que este estudio piloto se realizó con una hipótesis *a priori* para buscar los cambios descritos en el glutamato. Segunda, no contamos con una medición ERM'H a las seis semanas en los sujetos control, lo cual no permitió estimar la confiabilidad temporal de la prueba. Este punto ha sido informado previamente por otros grupos, encontrando diferencias en la variación temporal entre 1.4 y 6.6%, aproximadamente.<sup>54,55</sup> Sin embargo, estos resultados fueron obtenidos en equipos con campo magnético diferente al utilizado en este estudio, por lo que es necesario disponer de este dato en nuestro equipo. No obstante, los pacientes fueron estudiados en dos ocasiones y solo encontramos cambios en el núcleo caudado y no en el cerebelo, lo cual hace improbable que nuestros resultados se deban a un error aleatorio o un sesgo en la medición.

Los resultados de este estudio indican que el incremento en el glutamato en la región dorsal del núcleo caudado se encuentra en relación con la enfermedad y no cambia después de seis semanas de tratamiento antipsicótico efectivo. La ausencia de diferencias en el cerebelo sugiere que el incremento del glutamato presente en la esquizofrenia se relaciona con regiones ricas en aferencias dopaminérgicas. Consideramos que ésta es una aportación importante, ya que el aumento

en el glutamato podría estar relacionado con los déficits cognoscitivos que permanecen en los pacientes, aun después de haber tratado exitosamente los síntomas psicóticos. Es necesario ampliar la muestra estudiada para confirmar los resultados.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la doctora Perla Salgado por las facilidades ofrecidas para la realización de los estudios; a Fernando Iturbe por la ayuda para adquirir los estudios de ERM'H; y al doctor Fernando Barrios por la consultoría técnica para el análisis de ERM'H. Este trabajo se realizó con un apoyo interno del INNN al doctor Camilo de la Fuente-Sandoval y un financiamiento irrestricto de Janssen-Cilag México a los doctores Ariel Graff-Guerrero y Camilo de la Fuente-Sandoval. Ariel Graff-Guerrero y Camilo de la Fuente-Sandoval agradecen al Sistema Nacional de Investigadores (CONACyT), por su apoyo.

## Referencias

1. American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Tarrant, J, et al. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. Arch Gen Psychiatry 2006;63:250-258.
3. Owen MJ, Craddock N, Jablensky A. The genetic deconstruction of psychosis. Schizophr Bull 2007;33:905-911.
4. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005;353:1209-1223.
5. Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, et al. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. Nat Med 2007;13:1102-1107.
6. David HN, Ansseau M, Abiraini JH. Dopamine-glutamate reciprocal modulation of release and motor responses in the rat caudate-putamen and nucleus accumbens of "intact" animals. Brain Res Brain Res Rev 2005;50:336-360.
7. Cepeda C, Levine MS. Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in the neostriatum. Dev Neurosci 1998;20:1-18.
8. Levine MS, Cepeda C. Dopamine modulation of responses mediated by excitatory amino acids in the neostriatum. Adv Pharmacol 1998;42:724-729.
9. Kulagina NV, Zigmond MJ, Michael AC. Glutamate regulates the spontaneous and evoked release of dopamine in the rat striatum. Neuroscience 2001;102:121-128.
10. Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, et al. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. Am J Psychiatry 1998;155:761-767.
11. Sato M. A lasting vulnerability to psychosis in patients with previous methamphetamine psychosis. Ann N Y Acad Sci 1992;654:160-170.
12. Sato M, Numachi Y, Hamamura T. Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia. Schizophr Bull 1992;18:115-122.
13. Laruelle M, Abi-Dargham A, Van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:9235-9240.
14. Hietala J, Syvalahti E, Vilkkumä H, Vuorio K, Rakkolainen V, Bergman J, et al. Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naïve schizophrenia. Schizophr Res 1999;35:41-50.
15. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. Am J Psychiatry 2003;160:13-23.
16. Huttunen J, Heinimaa M, Svirskis T, Nyman M, Kajander J, Forsback S, et al. Striatal dopamine synthesis in first-degree relatives of patients with schizophrenia. Biol Psychiatry 2008;63:114-117.
17. Jensen J, Willeit M, Zipursky RB, Savina I, Smith AJ, Menon M, et al. The formation of abnormal associations in schizophrenia: neural and behavioral evidence. Neuropsychopharmacology 2008;33:473-479.
18. Carlsson M, Carlsson A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia—implications for schizophrenia and Parkinson's disease. Trends Neurosci 1990;13:272-276.

19. **Javitt DC, Zukin SR.** Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148:1301-1308.
20. **Olney JW, Farber NB.** Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:998-1007.
21. **Kegeles LS, Martinez D, Kochan LD, Hwang DR, Huang Y, Mawlawi O, et al.** NMDA antagonist effects on striatal dopamine release: Positron emission tomography studies in humans. *Synapse* 2002;43:19-29.
22. **Breier A, Adler CM, Weisenfeld N, et al.** Effects of NMDA antagonism on striatal dopamine release in healthy subjects: application of a novel PET approach. *Synapse* 1998;29:142-147.
23. **Aalto S, Hirvonen J, Scheinin H, Nägren K, Vilkmann H, Hietala J, et al.** Ketamine does not decrease striatal dopamine D2 receptor binding in man. *Psychopharmacology* 2002;164:401-406. Epub 2002 Oct 12.
24. **Aalto S, Ihalainen J, Hirvonen J, Kajander J, Scheinin H, Tanila H, et al.** Cortical glutamate-dopamine interaction and ketamine-induced psychotic symptoms in man. *Psychopharmacology* 2005;182:375-383.
25. **Di Costanzo A, Trojsi F, Tosetti M, Giannatempo GM, Nemore F, Piccirillo M, et al.** High-field proton MRS of human brain. *Eur J Radiol* 2003;48:146-153.
26. **Di Costanzo A, Trojsi F, Tosetti M, Schirmer T, Lechner SM, Popolizio T, et al.** Proton MR spectroscopy of the brain at 3 T: an update. *Eur Radiol* 2007;17:1651-1662.
27. **Theberge J, Al-Semaan Y, Williamson PC, Menon RS, Neufeld RW, Rajakumar N, et al.** Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS. *Am J Psychiatry* 2003;160:2231-2233.
28. **Van Elst LT, Valerius G, Buchert M, Thiel T, Rusch N, Bubl E, et al.** Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2005;58:724-730.
29. **Purdon SE, Valiakalayil A, Hanstock CC, Seres P, Tibbo P.** Elevated 3T proton MRS glutamate levels associated with poor Continuous Performance Test (CPT-0X) scores and genetic risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;99:218-224.
30. **Graff-Guerrero A, Willeit M, Ginovart N, Mamo D, Mizrahi R, Rusjan P, et al.** Brain region binding of the D2/3 agonist [<sup>11</sup>C]-(+)-PHNO and the D2/3 antagonist [<sup>11</sup>C]raclopride in healthy humans. *Hum Brain Mapp* 2008;29:400-410.
31. **Mawlawi O, Martinez D, Slifstein M, Broft A, Chatterjee R, Hwang DR, et al.** Imaging human mesolimbic dopamine transmission with positron emission tomography: I. Accuracy and precision of D(2) receptor parameter measurements in ventral striatum. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:1034-1057.
32. **Friedman SD, Stidley CA, Brooks WM, Hart BL, Sibbitt WL, Jr.** Brain injury and neurometabolic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Radiology* 1998;209:79-84.
33. **Meyerhoff DJ, MacKay S, Bachman L, Poole N, Dillon WP, Weiner MW, et al.** Reduced brain N-acetylaspartate suggests neuronal loss in cognitively impaired human immunodeficiency virus-seropositive individuals: in vivo 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology* 1993;43:509-515.
34. **Giroud M, Walker P, Bernard D, Lemesle M, Martin D, Baudouin N, et al.** Reduced brain N-acetyl-aspartate in frontal lobes suggests neuronal loss in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res* 1996;18:241-243.
35. **First MB, Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M.** Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders (SCID). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1997.
36. **Fresan A, De la Fuente-Sandoval C, Loyzaga C, Garcia-Anaya M, Meyenberg N, Nicolini H, et al.** A forced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the Positive and Negative Syndrome Scale in Mexican phrenic patients. *Schizophr Res* 2005;72:123-129.
37. **Kay SR, Fiszbein A, Opler LA.** The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
38. **Provencher SW.** Automatic quantitation of localized in vivo 1H spectra with LCModel. *NMR Biomed* 2001;14:260-264.
39. **Bustillo JR, Rowland LM, Jung R, Brooks WM, Qualls C, Hammond R, et al.** Proton magnetic resonance spectroscopy during initial treatment with antipsychotic medication in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2456-2466.
40. **Brodal P.** The central nervous system: structure and function. 3rd ed. Oxford: New York: Oxford University Press; 2004.
41. **Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G.** Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:71-76.
42. **Lehericy S, Ducros M, Krainik A, Francois C, Van de Moortele PF, Ugurbil K, et al.** 3-D diffusion tensor axonal tracking shows distinct SMA and pre-SMA projections to the human striatum. *Cereb Cortex* 2004;14:1302-1309.
43. **De Keyser J, Claeys A, De Backer JP, Ebinger G, Roels F, Vauquelin G.** Autoradiographic localization of D1 and D2 dopamine receptors in the human brain. *Neurosci Lett* 1988;91:142-147.
44. **Camps M, Cortes R, Gueye B, Probst A, Palacios JM.** Dopamine receptors in human brain: Autoradiographic distribution of D2 sites. *Neuroscience* 1989;28:275.
45. **Ginovart N, Willeit M, Rusjan P, Graff A, Bloomfield PM, Houle S, et al.** Positron emission tomography quantification of [<sup>11</sup>C]-(+)-PHNO binding in the human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:857-871.
46. **Dum RP, Strick PL.** An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 2003;89:634-639.
47. **Middleton FA, Strick PL.** Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci* 2001;21:700-712.
48. **Schmahmann JD, Pandya DN.** Prefrontal cortex projections to the basilar pons in rhesus monkey: implications for the cerebellar contribution to higher function. *Neurosci Lett* 1995;199:175-178.
49. **Kelly RM, Strick PL.** Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci* 2003;23:8432-8444.
50. **Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA.** Measurement of brain metabolites by 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1949-1962.
51. **Olney JW, Labruyere J, Price MT.** Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science* 1989;244:1360-1362.
52. **Bartha R, Williamson PC, Drost DJ, Malla A, Carr TJ, Cortese L, et al.** Measurement of glutamate and glutamine in the medial prefrontal cortex of never-treated schizophrenic patients and healthy controls by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:959-965.
53. **Olbrich HM, Valerius G, Rusch N, Buchert M, Thiel T, Hennig J, et al.** Frontolimbic glutamate alterations in first episode schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:59-63.
54. **Maton B, Londono A, Sawrie S, Knowlton R, denHollander J, Kuzniecky R.** Reproducibility of proton magnetic resonance spectroscopy imaging measurements of normal human hippocampus at 1.5 T: clinical implications. *J Neuroimaging* 2001;11:194-201.
55. **Brooks WM, Friedman SD, Stidley CA.** Reproducibility of 1H-MRS in vivo. *Magn Reson Med* 1999;41:193-197.

# Uso periconcepcional de ácido fólico en centros de salud de la Jurisdicción Sanitaria de la Delegación Tlalpan

Sonia Canún-Serrano,<sup>a\*</sup> Adelmo E. Reyes-Pablo,<sup>b</sup> Marisela Sánchez-Sánchez,<sup>c</sup> Laura Jaime-Gómez,<sup>c</sup> Felicitas de Jesús Centeno-Morones,<sup>c</sup> Ismael Falcón-Bernal,<sup>d</sup> María Concepción Legorreta-García<sup>d</sup> y Javier Valdés-Hernández<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Dirección de Investigación, <sup>b</sup>Subdirección de Ginecoobstetricia y <sup>c</sup>Departamento de Trabajo Social, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México D.F., México, <sup>d</sup>Jurisdicción Sanitaria de Tlalpan y <sup>e</sup>Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 19 de enero de 2009

Aceptado: 30 de enero de 2009

## RESUMEN

**Antecedentes:** En 1992, el Servicio de Salud Pública, la Academia Americana de Pediatría, los Centros para Control y Prevención de Enfermedades y el Instituto de Medicina de Estados Unidos de Norteamérica, señalaron que la ingesta materna periconcepcional de 400 µg de ácido fólico (AF) reduce el riesgo de los defectos de cierre del tubo neural en alrededor de 70%. El objetivo del presente estudio fue evaluar en embarazadas la ingesta periconcepcional de AF y el conocimiento del equipo de salud del primer nivel de atención sobre el beneficio del AF para prevención de los defectos de cierre del tubo neural.

**Métodos:** Se diseñó un estudio prospectivo y transversal para evaluar las características sociodemográficas y de salud reproductiva, así como el conocimiento del beneficio de la ingesta de AF en las mujeres embarazadas y en el equipo de salud. Se utilizó estadística descriptiva.

**Resultados:** Entre 200 mujeres embarazadas, el 99.5% conocía que el AF previene malformaciones congénitas pero solo el 1.7% ingería 400 µg de AF en forma periconcepcional; en el equipo de salud solo 10.2% estaba al tanto de la ingesta periconcepcional de 400 µg de AF.

**Conclusiones:** La ingesta periconcepcional de AF para prevenir defectos de cierre del tubo neural es mínima en las mujeres embarazadas de los centros de salud estudiados.

### Palabras clave:

Ácido fólico, defectos de cierre del tubo neural, malformaciones congénitas

## SUMMARY

**Background:** In 1992, the United States Public Health Service, the American Academy of Pediatrics, the Centers for Disease Control and Prevention, and the United States Institute of Medicine recommended periconceptional intake of 400 µg of folic acid (FA) in order to reduce the risk of neural tube defects (NTD) by 70%. Our objective was to assess among pregnant women the periconceptional intake of FA and to assess the level of knowledge among health professionals regarding the benefits associated with FA intake as a preventive measure of NTD.

**Methods:** We designed a prospective and cross-sectional study to assess certain sociodemographic and reproductive health characteristics, knowledge of periconceptional intake, benefits of FA intake among pregnant women and among health workers. Descriptive statistics was employed.

**Results:** From 200 pregnant women, only 1.7% had taken 400µg doses of periconceptional FA. Among participating health care personnel only 10.17% knew about the benefits of periconceptional intake of 400µg of FA.

**Conclusions:** Periconceptional intake of FA among our sample of pregnant woman was very low and knowledge of its benefits among health professionals was also scarce.

### Key words:

Folic acid, prevention, neural tube defects, congenital malformations

## Introducción

El ácido fólico (AF) o ácido pteroilmonoglutámico es una vitamina del complejo B, se encuentra como folato en los alimentos, sin embargo, la cocción degrada la mayor cantidad de esta sustancia, lo que disminuye significativamente su concentración. Se requiere como cofactor para la síntesis de purinas, pirimidinas, nucleoproteínas y metilación, por lo que es importante para la división y desarrollo celular.<sup>1</sup>

Varios estudios han demostrado una relación directa de la deficiencia de AF con defectos al nacimiento, entre los que se incluyen los defectos de cierre del tubo neural (DCTN) tales como anencefalia, espina bífida y labio hendido con o sin paladar hendido (LPH).<sup>2-6</sup> Se ha señalado que existe relación directa entre la ingesta de AF y la disminución de la incidencia de DCTN con una suplementación de 400 µg al día durante los tres meses previos a la gestación y en el primer trimestre del embarazo, ya que el cierre del tubo neural

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Sonia Canún-Serrano. Dirección de Investigación, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Calz. de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14080 México D.F., México. Tel.: (55) 4000 3000, extensión 3217. Correo electrónico: scanuns@hotmail.com

ocurre a los 28 días de vida intrauterina; esto ha tenido el aval a partir de 1992 del Servicio de Salud Pública, la Academia Americana de Pediatría, los Centros para Control y Prevención de Enfermedades y el Instituto de Medicina de Estados Unidos de Norteamérica.<sup>7</sup>

De 1978 a 1998 en México, mediante el Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas se estimó una prevalencia de 3.91 y 13.83 para anencefalia y espina bífida, respectivamente, por cada 10 mil nacidos vivos; por cada 10 mil nacidos muertos, la prevalencia de anencefalia fue de 759 y de espina bífida de 150.61; para LPH la prevalencia en nacidos vivos fue de 11.57 y en nacidos muertos, de 62.25.<sup>8</sup> En 1993, en México se formó el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Defectos del Tubo Neural, con el objetivo de unificar criterios para su vigilancia, recomendar propuestas para fortalecer ésta e implementar medidas de prevención de los DCTN. En 1999 se identificaron ocho casos de DCTN por 10 mil nacimientos, 6.7 en 2000 y 3.3 en 2001; 3.6, 3.7 y 4.7 en 2002, 2003 y 2004, respectivamente; en 2004, la anencefalia (58%) ocupó el primer sitio en la distribución de casos de DCTN, seguida de espina bífida (33%) y encefalocele (7.5%). En 2005, la frecuencia de espina bífida fue de 44.2% y en 2006 de 44.1%.<sup>9</sup>

De 22 países de los continentes Americano, Europeo y Asiático, con base en registros hospitalarios, México ocupa el segundo lugar en las tasas de DCTN, después de China.<sup>3</sup>

En China, en 1999 se estudiaron dos poblaciones, una en que las mujeres no tomaron AF y otra que lo ingirieron desde el examen premarital y hasta el término del primer trimestre; se presentaron 4.8 DCTN por cada 1000 madres que no tomaron AF a diferencia de 1 en 1000 de las que sí lo hicieron.<sup>10</sup>

Existen guías clínicas internacionales que establecen recomendaciones para la prevención de DCTN y otras anomalías congénitas, donde se hace énfasis en que las mujeres en edad reproductiva deben ser informadas de los beneficios del AF periconcepcional en dosis de 400 µg. Es fundamental que médicos, enfermeras y el resto del equipo de salud conozcan estas medidas y promuevan su aplicación en la fase preconcepcional del cuidado a la salud en mujeres en edad reproductiva.<sup>11</sup>

De acuerdo con las estadísticas del Sistema Nacional de Información en Salud, los DCTN se encontraron en los 20 primeros lugares de mortalidad infantil en menores de un año durante 2004, 2005 y 2006; en los niños entre uno y cuatro años en 2003 y 2005; en los niños entre cinco y 14 años en 2003, 2004 y 2005.<sup>12</sup>

La anencefalia es la forma más severa de los DCTN, es letal y constituye 30% de los casos; 70% restante se trata de espina bífida, que puede ocasionar hidrocefalia y déficit neurológico de extremidades, vejiga, intestino y disfunción sexual. Se ha documentado sobrevivencia hasta la tercera década de edad de 52 a 68% de los afectados.<sup>3</sup>

En Estados Unidos cada año se informa espina bífida y anencefalia en uno de cada 1000 embarazos.<sup>7</sup> Se estima que ocurren 300 mil nuevos casos en el mundo, de los que al menos la mitad puede prevenirse con el consumo adecuado del AF. Anualmente se informa de 4000 fetos afectados,

de los que un tercio termina en aborto espontáneo o electivo. Los fetos con anencefalia fallecen *in utero* o al poco tiempo después de nacer. Los niños con espina bífida sobreviven con secuelas severas a pesar del manejo médico, quirúrgico y de rehabilitación, con repercusiones psicosociales severas individuales y familiares. El costo se calcula en 294 mil dólares por cada niño; por ello, la prevención primaria ofrece un enorme potencial para disminuir los costos asociados a discapacidades por espina bífida.<sup>3</sup>

A pesar de los avances en medicina para la detección temprana y manejo de embarazos y recién nacidos con DCTN, la prevención continúa siendo la prioridad. La prevención de los DCTN o del primer caso familiar es un problema de salud de suma relevancia, ya que representan 95% de todos los casos. No es posible modificar los factores genéticos, por lo que es esencial que todas las mujeres reciban AF periconcepcional para obtener los efectos deseados; desafortunadamente la mayoría de los embarazos no son planeados y las mujeres perciben el embarazo hacia la tercera semana después de la concepción, cuando el suplemento de AF ya no es útil para prevenir los DCTN.<sup>1</sup>

En Reino Unido, en 2001 se realizó un estudio en 300 mujeres que asistían a una clínica de atención prenatal: la ingesta adecuada del AF fue de 44.6%, que en relación con estudios previos era de 6, 31.5 y 16% en los años de 1997, 1998 y 1999, respectivamente.<sup>13</sup>

En un estudio en Australia, solo 78% de 587 mujeres atendidas en la resolución de su embarazo había ingerido AF durante el periodo periconcepcional.<sup>14</sup> En Barcelona, un estudio en 1000 mujeres posparto mostró que únicamente 6.9% lo usaba correctamente.<sup>15</sup> En Canadá, la ingesta periconcepcional fue de 1.8%.<sup>16</sup> En Estados Unidos, un estudio con 387 mujeres de una población urbana en Texas que asistían a clínicas de salud reproductiva con fines de prevención, se encontró que solo 50% conocía que la ingesta de vitaminas podría prevenir defectos al nacimiento.<sup>17</sup> En Alemania se evaluó el conocimiento acerca del AF en 33 escuelas y 4332 jóvenes: 0.7% tenía conocimiento de su acción preventiva.<sup>18</sup>

Los objetivos de este estudio fueron evaluar la ingesta periconcepcional de AF a dosis de 400 µg en mujeres embarazadas, así como evaluar el conocimiento del equipo de salud en el primer nivel de atención acerca de la prevención de DCTN mediante la ingesta periconcepcional de AF en dicha dosis, ya que las guías clínicas internacionales la indican en forma específica para prevenir los DCTN<sup>11</sup> y en el marco normativo nacional se establece en la etapa preconcepcional (tres meses antes y tres meses después de la concepción), conforme la norma NOM-034-SSA2-2002<sup>19</sup> de observancia obligatoria en el país.

## Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo y transversal, en el que se elaboraron dos cuestionarios, uno *ex profeso* para embarazadas y otro para el equipo de salud. Cuatro trabajadoras sociales realizaron una prueba piloto del cuestionario, proce-

diendo a modificaciones del cuestionario y técnicas de aplicación. Se utilizó estadística descriptiva.

El cuestionario para las embarazadas consistió en cuatro apartados:

1. Variables sociodemográficas de las embarazadas como edad, estado civil, escolaridad, ocupación, seguridad social, programas de salud y número de consultas al año por causas diferentes al embarazo.
2. Variables de salud reproductiva como paridad, abortos, óbitos, antecedentes de malformaciones en embarazos anteriores, antecedentes familiares de malformaciones, planeación del embarazo, inicio de atención prenatal, número de consultas prenatales y edad gestacional en la que se realizó la entrevista.
3. Conocimiento acerca del uso del AF: si había escuchado, sabía de su utilidad para prevenir malformaciones congénitas, la fuente de información externa y en el Centro de Salud.
4. Ingestión de AF en el embarazo actual, la dosis y el periodo de ingesta.

El cuestionario del equipo de salud se integró con los siguientes apartados:

1. Conocimiento del AF: si había escuchado del AF, si conocía su utilidad en el embarazo, el periodo y dosis en que se administra, y a quiénes se les debe proporcionar.
2. Abasto de AF en la unidad médica, si era suficiente.
3. Promoción del AF: si existían pláticas acerca del AF y quiénes eran los responsables de las mismas.

Se estimó un tamaño de muestra de 177 embarazadas, con base en una cobertura de ingesta de AF periconcepcional esperada de 6%, con un rango de precisión de 2.5% y un límite de confianza de 95%. Los cuestionarios para embarazadas se aplicaron a mujeres que acudieron a consulta de control prenatal a los centros de salud de la Jurisdicción Sanitaria de Tlalpan de la ciudad de México, independientemente de la edad gestacional, y que por lo menos tuvieran una consulta prenatal previa.

El cuestionario para el personal de salud se aplicó a 31 médicos, 16 enfermeras y 13 trabajadores sociales de los centros de salud.

La Jurisdicción Sanitaria de Tlalpan se ubica al Sur de la ciudad de México, cuenta con 21 centros de Salud donde se proporciona atención prenatal a grupos poblacionales con diferentes grados de marginalidad social; los centros de salud TI son 13, cuentan con un equipo básico de salud; los TII son tres, cuentan con tres equipos y farmacia; los TIII son 5, cuentan con más de cuatro equipos además de rayos X, laboratorio y farmacia. En 2007 se otorgaron 15 314 consultas prenatales, 3607 de primera vez y 11 707 subsecuentes; de las consultas de primera vez, 1281 fueron en el primer trimestre, 1558 en el segundo y 768 en el tercero.

El estudio se realizó de mayo a octubre de 2007. Las trabajadoras sociales acudieron a 15 de los 21 centros de salud para realizar el estudio a las embarazadas que asistieron a control prenatal durante ese periodo, así como al equipo básico de salud de cada centro.

## Resultados

Se efectuaron 200 entrevistas a embarazadas, poco más de 50% en centros de salud TIII, los de mayores dimensiones y afluencia de usuarios; de acuerdo con el grado de marginalidad social, de los 15 centros de salud, 58% se ubicaba en zonas consideradas de baja marginalidad y el resto en zonas de media a muy alta marginalidad.

Respecto a las características sociodemográficas de las embarazadas, la edad promedio fue de 23  $\pm$  5.72 años; 83% de las mujeres tenía menos de 30 años de edad, 81% tenía pareja, la escolaridad fue de secundaria o más en 83.5%, 88.5% era ama de casa y 96.5% carecía de seguridad social (Cuadro I). El 80% era beneficiaria del programa de gratuidad y 70% había recibido una o dos consultas médicas por otros motivos ajenos al embarazo.

Respecto a las características de salud reproductiva (Cuadro II), 58% fue primigesta. De las multigestas, 29.76% tenía antecedentes de abortos, 7.14% de óbitos y solo una embarazada refirió el antecedente de malformación congénita en un embarazo previo. Del total de embarazadas, 5.5% tenía antecedentes familiares de malformaciones congénitas; 64% no había planeado el embarazo. La atención prenatal se inició en el primer trimestre o posterior en 91% y solo en 9% el inicio de la atención fue preconcepcional. Las pacientes fueron evaluadas a diferentes edades gestacionales.

**Cuadro I.** Características sociodemográficas de las embarazadas

Indicador	n	%
Edad en años		
<20	83	41.5
20 a 29	83	41.5
30 o más	34	17.0
Estado civil		
Con pareja	162	81.0
Sin pareja	38	19.0
Escolaridad		
Primaria o menos	33	16.5
Secundaria o técnica	107	53.5
Preparatoria o más	60	30.0
Ocupación		
Ama de casa	177	88.5
Otras	23	11.5
Seguridad social		
Sí	7	3.5
No	193	96.5
Programa de salud		
Gratuidad	160	80.0
Mujer	1	0.5
Sin programa	38	19.5
Consultas al año		
2 o menos	140	70.0
3 o más	59	29.5
Sin respuesta	1	0.5

**Cuadro II.** Salud reproductiva de las embarazadas

Indicador	n	%
<b>Gestaciones</b>		
Primigestas	116	58.0
Multigestas	84	42.0
Abortos	25	29.8
Óbitos	6	7.2
Antecedentes de malformaciones	1	1.2
Antecedente familiar de malformaciones	11	5.5
Enfermedades crónicas	9	4.5
<b>Planeó embarazo</b>		
Sí	71	35.5
No	128	64.0
Sin respuesta	1	0.5
<b>Inicio atención prenatal</b>		
Preconcepcional	18	9.0
Primer trimestre	149	74.5
Mayor al primer trimestre	33	16.5
<b>Consultas prenatales</b>		
Menos de 5	116	58.0
5 o más	83	41.5
Sin respuesta	1	0.5
<b>Periodo gestacional</b>		
Primer trimestre	18	9.0
Segundo trimestre	99	49.5
Tercer trimestre	83	41.5

Acerca del conocimiento sobre el AF, 98% tenía información al respecto, 94.9% conocía que previene DCTN y 4.6% que previene el LPH. Las principales fuentes de información fueron el centro de salud (59.69%) y la televisión (53.57%); algunas contestaron haberse informado a través de más de una fuente. El 72.45% de embarazadas respondió que la fuente de información en el centro de salud había sido el médico, 30.61% los trabajadores sociales y 5.1% las enfermeras. Respecto a la ingesta de AF, 89.8% de las embarazadas lo habían ingerido, 6.82% refirió haber tomado la dosis de 400 µg, 5.68% durante el periodo periconcepcional y solo 1.7% lo ingirió en la dosis de 400 µg y en forma periconcepcional (Cuadro III).

Del total de integrantes de los equipos de salud, 98.3% había escuchado del AF, 54.24% conocía que previene DCTN, 42.37% que previene otras malformaciones; 54.24% desconocía que debía suministrarse en el periodo periconcepcional, 89.83% refirió otras dosis; 10.2% respondió que la dosis adecuada era de 400 µg. En cuanto a la promoción de la ingesta de AF en las unidades de salud, 86.7% contestó que se ofrecen pláticas acerca de este tema, realizadas por los trabajadores sociales (73.08%), por el personal de enfermería (38.46%) y apenas 5.77% por parte de los médicos. En la mayoría de los centros de salud se encontró abasto suficiente de AF (Cuadro IV).

**Cuadro III.** Conocimiento de las embarazadas acerca del ácido fólico y su consumo

<b>Conocimiento acerca del ácido fólico (AF)</b>					
Indicador	n	%	Indicador	n	%
<b>Ha escuchado acerca del AF</b>			<b>Fuente de información</b>		
Sí	196	98.0	Centro de salud	117	59.69
No	4	2.0	Televisión	105	53.57
<b>Sabe para qué sirve el AF</b>			<b>Fuente de información en el centro de salud</b>		
Prevenir DCTN	186	94.9	Médico	142	72.45
Prevenir LPH	9	4.6	Enfermera (o)	10	5.10
Otros	1	0.5	Trabajador (a) social	60	30.61
<b>Consumo de ácido fólico (AF)</b>					
Indicador	n	%	Indicador	n	%
<b>Ingiera AF</b>			<b>Periodo de ingesta</b>		
Sí	176	89.80	Periconcepcional	10	5.68
No	20	10.20	No periconcepcional	166	94.32
<b>Dosis de AF</b>			<b>Dosis correcta y periconcepcional</b>		
400 µg	12	6.82		3	1.70
Otra dosis	164	93.18			

DCTN = defectos del cierre del tubo neural; LPH = labio hendido con o sin paladar hendido.

**Cuadro IV.** Conocimiento y actividades de promoción del equipo de salud acerca del ácido fólico

Indicador	n	%
Personal de salud entrevistado		
Médico	31	51.70
Enfermera (o)	16	26.70
Trabajador(a) social	13	21.70
Ha escuchado acerca del ácido fólico		
Sí	59	98.30
No	1	1.70
Sabe para qué sirve el ácido fólico		
DCTN	32	54.24
Malformaciones	25	42.37
Otros	2	3.39
Periodo de ingesta		
Periconcepcional	27	45.76
No periconcepcional	32	54.24
Dosis de ácido fólico		
400 µg	6	10.20
Otra dosis	53	89.80
Se dan pláticas acerca del ácido fólico		
Sí	52	86.70
No	8	13.30
Quién ofrece la plática		
Médico	3	5.77
Enfermera (o)	20	38.46
Trabajador(a) social	38	73.08

DCTN = defectos del cierre del tubo neural.

## Discusión

Los DCTN representan un grupo importante de patologías que repercuten en forma severa en la morbilidad y mortalidad perinatal e infantil de la población mexicana, con importante trascendencia en el área biopsicosocial.

**Cuadro V.** Comparación de resultados de estudios sobre conocimiento y consumo del ácido fólico

Autor	Bonin MM, y cols. <sup>16</sup>	Coll O, y cols. <sup>15</sup>	Sen S, y cols. <sup>13</sup>	Chacko MR, y cols. <sup>17</sup>	Potzsch S, y cols. <sup>18</sup>	Canún S, y cols.
País	Canadá	Barcelona	UK	USA Texas	Alemania	México
Año	1998	2000	2001	2003	2006	2007
Tipo de estudio	Previa consulta médica	Retro- spectivo	Clínica prenatal	Clínicas de salud reproductiva preventivas	Escuelas	Primer nivel de atención
n	1 125	1 000	300	387	4 332	200
Han escuchado acerca del AF	—	—	99.00	52.00	61.00	98.00
Previene DCTN y/o MC	7.80	50.60	91.00	50.00	0.70	99.50
Periconcepcional	1.80	6.90	44.60	—	22.00	5.68
Periconcepcional a dosis de 400 µg	—	—	—	—	—	1.70
Planeación del embarazo	—	—	63.00	—	—	35.50

A partir del primer informe en la comunidad científica de que el AF disminuye el riesgo de DCTN, varios países tomaron la decisión de implementar estrategias de salud pública en las cuales la distribución del AF se hiciera en forma masiva.<sup>16</sup> En nuestro estudio pudimos constatar que el programa de dotación de AF tiene amplia cobertura de embarazadas y de abasto en los centros de salud del área estudiada.

La ingesta de AF periconcepcional ha mostrado la reducción de los DCTN, sin embargo, es conocido en otros países que este sistema de prevención no se cumple en las mujeres en edad reproductiva o embarazadas debido a múltiples factores, principalmente de educación y socioeconómicos.<sup>16,17</sup> En nuestro estudio encontramos que un alto porcentaje de embarazadas consume el AF, pero solo 1.7% lo hace en forma periconcepcional y a dosis adecuada; lo cual evidencia que este nivel de ingesta no cumple el objetivo de prevención para reducir la frecuencia de DCTN, contrario a lo establecido por la Norma Oficial Mexicana.<sup>19</sup>

El conocimiento y cambio de hábitos relacionados con el consumo de AF en mujeres en edad reproductiva son fundamentales para lograr la prevención de DCTN.<sup>3</sup> Por lo tanto, es indispensable que los beneficios de la administración adecuada del AF se difundan en este grupo de población.

Desde 1995, *March of Dimes* y otras organizaciones han conducido campañas de educación a nivel de profesionales de la salud y de la población en general haciendo un llamado urgente a que las mujeres en edad reproductiva consuman el AF en forma periconcepcional ya que esta actitud puede reducir hasta en 70% los DCTN.<sup>5</sup> En México, la campaña de prevención de DCTN data de la década de 1990 y en el año 2002 quedó establecida formalmente en la NOM-034-SSA2-2002, acompañada de difusión a través de diversos medios de comunicación, principalmente televisión y radio; sin embargo, la información que llega a la población es incompleta.

En población rural del norte de México se valoraron factores de riesgo en la ocurrencia de defectos de cierre de tubo neural; la deficiencia de folatos fue uno de los principales.<sup>2</sup>

La población estudiada en la presente investigación permitió realizar un diagnóstico situacional del conocimiento e ingesta de AF en mujeres embarazadas en el periodo periconcepcional. La mayoría de las entrevistadas había escuchado acerca del AF y tenía el conocimiento de la utilidad de ingerir el AF para prevenir malformaciones y lo ingería, sin embargo, esta ingesta era a dosis diferentes de 400 µg y, además, después del periodo crítico del cierre del tubo neural. Estos resultados indican que la campaña de difusión es incorrecta, ya que no se hace énfasis en la necesidad de que la ingesta sea periconcepcional y en la dosis adecuada.

Cabe mencionar que tanto para la ingesta como para el conocimiento acerca del AF, los factores sociodemográficos y de salud reproductiva no fueron relevantes debido a que solo 1.7% de las mujeres embarazadas ingería el AF en forma periconcepcional y a dosis adecuada.

Los resultados de este estudio son similares a los de Sen y cols<sup>16</sup> en el Reino Unido en relación con el conocimiento acerca del AF para la prevención de malformaciones congénitas, excepto en la ingesta adecuada del AF periconcepcional (Cuadro V). Esos investigadores identificaron también altos porcentajes de mujeres informadas acerca de la acción preventiva del AF y una ingesta periconcepcional de 44.6%, notablemente más alta comparada con 1.7% de nuestro estudio. Sin embargo, todavía está lejos de una cobertura de ingesta necesaria para lograr un impacto de trascendencia epidemiológica en la prevención de los DCTN.

Investigaciones en Canadá, España, Estados Unidos y Alemania arrojaron diferencias importantes en relación al nuestro, debidas probablemente a diferencias metodológicas (Cuadro V).

En conclusión puede señalarse lo siguiente:

- a) Si bien existe el conocimiento del AF en 98 % de la población estudiada, no así de la ingesta periconcepcional y a la dosis preventiva adecuada, por lo que es evidente que no se está aplicando la norma para la prevención de DCTN.
- b) Debido a que solo en 1.7% de las mujeres embarazadas la ingesta de AF fue periconcepcional y en dosis adecuada y a que 98.3% ingería AF en forma inadecuada no preventiva, no fue posible definir en este estudio cuáles son los factores sociodemográficos que influyen en la ingesta de AF periconcepcional.
- c) Se propone que todas las mujeres en edad reproductiva ingieran AF periconcepcional y a la dosis adecuada para prevenir DCTN, ya que la mayoría de los embarazos no son planeados.
- d) Es necesario realizar programas de educación continua específicos para el equipo de salud e implementar en los programas escolares de educación para la salud el rubro de prevención adecuada de los DCTN, con la finalidad de mejorar las condiciones de salud individual, familiar, social y pública, mediante la prevención a un costo mínimo y así abatir los altos costos de tratamiento.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al doctor José Antonio Jiménez Jacinto, Director de la Jurisdicción Sanitaria Tlalpan; al doctor Agustín Aguilar Ulloa, Director médico de la Jurisdicción Sanitaria Tlalpan; a la Jurisdicción Sanitaria Tlalpan; a Erika Garnica Peña, pasante de Servicio Social; al Departamento de Trabajo Social del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" y al doctor Gerardo Lara Figueroa, Subdirector de Ginecoobstetricia del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" su contribución a la realización de este estudio.

## Referencias

1. **Gupta H, Gupta P.** Neural tube defects and folic acid. *Indian J Pediatr* 2004; 41:577-586.
2. **Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero JF, Parra-Quezada M, Segura-Pineda MJ, Levario-Carrillo M, Sotelo Ham EI.** Deficiencia de folatos y su asociación con defectos de cierre del tubo neural en el norte de México. *Salud Publica Mex* 1998;40:474-480.
3. **Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson D.** Neural-Tube Defects. *New Engl J Med* 1999;341:1509-1519.
4. **García-Morales MA, Limón-Luque L M, Barrón-Vallejo J, González-Morales ME, Kably-Ambe A.** Uso periconcepcional de ácido fólico en la prevención de defectos de cierre de tubo neural: conceptos actuales. *Ginecol Obstet Mex* 1996:418-421.
5. **Green NS.** Folic acid supplementation and prevention of birth defects. *Trans-HHS Workshop: Diet, DNA, methylation processes and health. March of Dimes. J Nutr* 2002(Suppl 8):2356S-2360S.
6. **Olney RS, Mulinare J.** Trends in neural tube defect prevalence, folic acid fortification, and vitamin supplement use. *Seminars in Perinatology* 2002;26: 227-285.
7. **Desposito F, Cunniff C, Frias JL, Panny SR, Trotter TL, Wappner RS.** American Academy Pediatrics, Comité on Genetics. Folic Acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics* 1999;104:325-327.
8. **Morales JJ, Luna L, Mutchinick O.** Epidemiología de las malformaciones congénitas. En Guizar Vázquez. *Genética Clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias México: El Manual Moderno*; 2001. pp. 345-351.
9. **Mancebo-Hernández A, González-Rivera A, Diaz-Omaña L, López-Alquicira M, Domínguez-Viveros W, Serrano-Sierra A.** Panorama Epidemiológico en México (I de II). *Acta Pediatr Mex* 2008;29:41-47.
10. **Berry R, Li Z, Erickson D, Li S, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P et al.** Prevention of neural tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999;341:1485-1490.
11. **Joint SOGC-Motherisk Clinical Practice Guideline. Pre-Conceptional Vitamin/ Folic Acid Supplementation 2007: The use of Folic Acid in Combination with a Multivitamin Supplement for the Prevention of Neural Tube Defects and Other Congenital Anomalies.** *J Obstet Gynecol Can* 2007;12:1003-1026.
12. <http://sinais.salud.gob.mx/publicaciones/index.html>.
13. **Sen S, Manzoor A, Deviasumathy M, Newton C.** Maternal knowledge, attitude and practice regarding folic acid intake during the periconceptional (periconcepcional) period. *Public Health Nutrition* 2001;4:909-912.
14. **Binns C, Scott J, Nwafor N, Graham K, Oddy W, Lee A.** Which mothers take folic acid and folate containing foods? *Asia Pac. J. Clin Nutr* 2006;15:335-340.
15. **Coll O, Pisa S, Palacio M, Quinto L, Cararach V.** Awareness of the use of folic acid to prevent neural tube defects in a Mediterranean area. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:173-177.
16. **Bonin MM, Bretzlaff JA, Therrien SA, Rowe BH.** Knowledge of periconceptional folic acid for the prevention of neural tube defects. *Arch Fam Med* 1998; 7:438-442.
17. **Chacko MR, Anding R, Kozinetz C, Grover JL, Smith P.** Neural tube defects: knowledge and preconceptional prevention practices in minority young women. *Pediatrics* 2003;112:536-542.
18. **Potzsch S, Hover-Schuschke J, Seelig M, Steinbicker V.** Knowledge among young people about folic acid and its importance during pregnancy: a survey (survey) in the Federal State of Saxony-Anhalt (Germany). *J Appl Genet* 2006;47:187-190.
19. **Secretaría de Salud.** Norma oficial mexicana NOM-SSA 2-2002, para la prevención y control de los defectos al nacimiento. Disponible en:// [www.generoyasaludreproductiva.gob.mx/IMG/pdf/norma\\_nacimiento.pdf](http://www.generoyasaludreproductiva.gob.mx/IMG/pdf/norma_nacimiento.pdf).

# Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapéutico

Olga Vera-Lastra,<sup>a\*</sup> Arturo Olvera-Acevedo,<sup>a</sup> Alejandro McDonal-Vera,<sup>b</sup> Manuel Pacheco-Ruelas<sup>c</sup>  
y José Arturo Gayosso-Rivera<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades y <sup>c</sup>Hospital de infectología, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México D.F., México <sup>b</sup>Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tab., México.

Recibido en versión modificada: 14 de agosto de 2008

Acceptado: 29 de agosto de 2008

## RESUMEN

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica, necrosante y granulomatosa que afecta el tracto respiratorio superior e inferior y el riñón; es la vasculitis anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) positiva más frecuente. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, la biopsia de los órganos afectados y la presencia de ANCA en el suero. Los criterios de clasificación según el Colegio Americano de Reumatología son inflamación oral o nasal, alteraciones en la radiografía de tórax (nódulos, infiltrado pulmonar fijo, cavitaciones), anomalías urinarias (hematuria), biopsia con infiltrado granulomatoso. El tratamiento se divide en dos fases: de inducción a la remisión y de mantenimiento. En la primera es necesario el uso de terapia inmunosupresora intensiva: ciclofosfamida más esteroides para controlar la actividad de la enfermedad (tres a seis meses). En la fase de mantenimiento, menos intensa, se emplean inmunosupresores como azatioprina, metotrexate, micofenolato de mofetilo, entre otros; su objetivo es mantener la remisión y disminuir los efectos adversos asociados a la ciclofosfamida. El etanercept no ha sido útil para la fase de mantenimiento. El rituximab y la 15-desoxipergualina son terapias alternativas en casos refractarios.

### Palabras clave:

Granulomatosis de Wegener, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento

## SUMMARY

Wegener's granulomatosis (WG) is a systemic, necrotizing and granulomatous vasculitis that affects the upper and lower respiratory tract and the kidney. It is the most common antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) vasculitis. The diagnosis of WG is based on clinical manifestations, histological findings and the presence of ANCA in serum. The American College of Rheumatology criteria includes: oral and nasal inflammation, abnormal chest radiography (nodules, fixed infiltrates, or cavities, urinary sediment (hematuria), and granulomatous inflammation on biopsy. Treatment of WG is divided into 2 phases, induction of remission (IR), followed by a maintenance phase (MP). In the IR it is necessary to use immunosuppressive intensive therapy (cyclophosphamide plus steroids) and the MP is a less intensive therapy in which immunosuppressors (IS) such as azathioprine, methotrexate, mycophenolate of mofetil, among others, may be employed. Their purpose is to keep remission and lower the adverse effects associated with IS. Etanercept has not been proven successfully for the MP. Rituximab and 15-dexopergualin constitute promising therapies for refractory WG.

### Key words:

Wegener's Granulomatosis, diagnosis, clinical manifestation, treatment

## Antecedentes

La granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis sistémica, necrosante y granulomatosa, que afecta el tracto respiratorio superior e inferior, así como el riñón.<sup>1</sup> Heinz Klinger realizó los primeros informes<sup>2</sup> en 1931 y Friederich Wegener<sup>3</sup> en 1939; sin embargo, la descripción final y la denominación como GW la realizaron Godman y Churg en 1954, quienes describieron la tríada característica de la enfermedad.<sup>4</sup>

La GW, el síndrome de Churg-Strauss y la poliangeítis microscópica son vasculitis que afectan vasos pequeños; por su asociación con los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) son llamadas *vasculitis ANCA positivas*<sup>1,5,6</sup> y de ellas la GW es la más frecuente; su diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, la biopsia de los órganos afectados y la presencia de ANCA en el suero.<sup>7</sup> El tratamiento de las vasculitis ANCA positivas se divide en dos fases: de inducción a la remisión y de mantenimiento.<sup>8</sup> El objetivo de este artículo es revisar las manifestaciones clínicas, diagnóstico y trata-

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Olga Lidia Vera-Lastra. Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Seris y Zaachila s/n, Col. La Raza, Del. Azcapotzalco, 02990 México D.F., México. Correo electrónico: olgavera62@yahoo.com.mx

**Cuadro I.** Manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener

	Presentación inicial (%)	Frecuencia total (%)
<b>Tracto respiratorio superior (TRS)</b>		
Afección TRS	73	92-94
Sinusitis	52-67	85
Nasal	22-34	64-80
• Epistaxis	11	32
• Nariz en silla de montar		9-29
Otológicas	6-25	19-61
• Otitis media (serosa, supurativa)	25	44
• Pérdida auditiva (conductiva, sensorial)	6-15	14-42
Laringotraqueal	1	8-25
• Estenosis subglótica	1	16
<b>Lesiones orales</b>		
Úlceras, gingivitis	2-6	3-13
<b>Pulmonares</b>		
Síntomas pulmonares	45	87-90
• Tos	19	46
• Hemoptisis	12	30
• Pleuritis	10	28
• Infiltrados	25	67
• Nódulos	23	58
<b>Renales</b>		
Glomerulonefritis	11-18	77-85

Datos obtenidos de las referencias 13, 14, 15 y 27.

miento de la GW, en especial los esquemas terapéuticos nuevos que en los últimos años se han modificado.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la GW son diversas; no obstante, la tríada clásica es la afección del tracto respiratorio superior e inferior, así como del riñón. Las manifestaciones del pulmón y del riñón al momento del diagnóstico nos indican una forma generalizada de la enfermedad y se asocian a un peor pronóstico.<sup>9-11</sup>

### Afección del tracto respiratorio superior e inferior

Los síntomas de presentación más frecuentes son los del tracto respiratorio superior en más de 90% de los casos (Cuadro I). Pueden aparecer como manifestación inicial sin afección del riñón y la GW se considera limitada y tiene mejor pronóstico.<sup>12-14</sup> La estenosis subglótica y la estenosis del árbol bronquial son menos frecuentes, aunque graves; los síntomas son disfonía, disnea, estridor o sibilancias mal diagnosticadas como asma, sin embargo, la afección del tracto traqueobronquial puede ser asintomática.<sup>15,16</sup> La afección pulmonar se manifiesta por nódulos asintomáticos,

infiltrado pulmonar y hemoptisis,<sup>17</sup> cuya frecuencia es de 5 a 45%, con mal pronóstico y mortalidad de 50%.<sup>18,19</sup>

### Afección renal

El daño renal es un distintivo de la GW; la glomerulonefritis *pauci* inmune se presenta en más de 75% de los casos; no obstante, la insuficiencia renal grave al inicio de la GW se observa de 11 a 17%. La glomerulonefritis focal y segmentaria es la lesión renal característica con cilindros granulares (55%) y eritrocitarios (14%), así como proteinuria mayor a 1 g/día hasta en 60%. La insuficiencia renal crónica se observa de 11 a 32% y es una manifestación de mal pronóstico, en especial cuando se presenta como glomerulonefritis rápidamente progresiva.<sup>13,19,20</sup>

### Afección ocular

Se presenta en 20 a 50% de los casos e incluye desde conjuntivitis hasta inflamación grave como queratitis (12 a 20%), epiescleritis, escleritis (12 a 27%), uveítis (2 a 7%) y neuritis óptica (12 a 16%). La dacriocistitis se ha descrito hasta en 18%, así como de los tejidos de la órbita. La proptosis es una manifestación distintiva de la GW, se presenta en 15 a 57% (Figura 1).<sup>19,21-23</sup> Estas manifestaciones son secundarias a vasculitis de los vasos de la retina o a extensión del proceso granulomatoso de los senos paranasales o de los tejidos blandos hacia la órbita. La afección ocular es una manifestación primordial de la GW que la distingue de otras vasculitis sistémicas y de otras vasculitis ANCA positivas.



**Figura 1.** Paciente con granulomatosis de Wegener con proptosis de ojo derecho y deformación del tabique nasal (nariz en silla de montar).

### Afección cutánea

Se ha informado hasta en 20% como manifestación inicial y alrededor de 50% durante el curso de la GW. Las manifestaciones cutáneas son inespecíficas; las más frecuentes son la púrpura palpable, vesículas, pápulas, costras, úlceras (Figura 2), entre otras.<sup>19,24,25</sup> Cuando aparecen en forma inicial obligan a investigar afección en otros órganos.

### Afección musculoesquelética

Las manifestaciones musculoesqueléticas (60 a 80%) se caracterizan por artritis no erosiva, artralgiyas y mialgiyas y se asocian con mayor frecuencia a vasculitis leucocitoclástica.<sup>20, 25</sup> Estas manifestaciones musculoesqueléticas también se observan en otras vasculitis sistémicas.

### Afección neurológica

La afección neurológica inicial se encuentra en menos de 5% y durante el curso de la enfermedad en 22 a 54%. La actividad a nivel del sistema nervioso central (10%) se caracteriza por infartos cerebrales, hemorragia, cerebritis, meningitis crónica, déficit focal o crisis convulsivas, diabetes insípida o cefaleas crónicas. Las alteraciones del sistema nervioso periférico (22%) son la mononeuritis múltiple y la polineuritis.<sup>19,26</sup> Estas manifestaciones neurológicas, excepto la diabetes insípida también, se pueden observar en otras vasculitis ANCA positivas.

### Afección cardíaca

Las afecciones a nivel cardiovascular se observan en 15%, las más frecuentes son pericarditis, insuficiencia cardíaca, miocarditis y vasculitis coronaria,<sup>19,26</sup> y no son distintivas de esta vasculitis.

### Afección gastrointestinal

Las manifestaciones (4 a 10%) más frecuentes son dolor abdominal, diarrea, hemorragia y perforación intestinal. En estudios *post mortem*, la afección gastrointestinal histopatológica se ha confirmado hasta en 39%.<sup>19,20,27</sup>

En conclusión, las manifestaciones clínicas de la GW se caracterizan por alteraciones del tracto respiratorio superior e inferior y glomerulonefritis, que constituyen la tríada distintiva



**Figura 2.** Paciente con granulomatosis de Wegener donde se muestran las piernas con lesiones dérmicas caracterizadas por úlceras y costras.

de esta vasculitis, más lesiones en piel (púrpura palpable) y afección ocular (proptosis), que orientan al diagnóstico.

## Diagnóstico y clasificación

Los criterios de clasificación para la GW fueron emitidos por el *American College of Rheumatology* en 1990 y se emplean en forma frecuente para su diagnóstico, debido a su alta sensibilidad y especificidad (Cuadro II);<sup>28</sup> sin embargo, estos criterios tienen limitaciones para el diagnóstico de esta vasculitis. Rao y colaboradores,<sup>29</sup> al aplicar estos criterios encontraron un valor predictivo positivo de 40 y valor predictivo negativo de 100. De acuerdo con el Consenso de Chapel-Hill, la GW se clasifica como una vasculitis de pequeños vasos.<sup>30</sup>

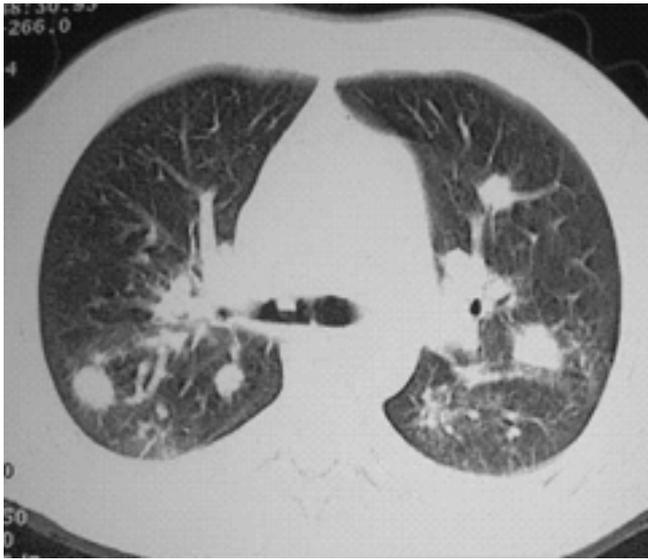
### Estudios de laboratorio

a) *Exámenes generales:* La biometría hemática muestra anemia, trombocitosis o leucocitosis en 30 a 40% de los pacientes. La hipergammaglobulinemia policlonal ocurre en 50%. Los niveles del complemento generalmente son normales. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva están aumentadas durante la actividad de la GW; el examen general de orina muestra sedimento urinario activo (leucocituria o cilindros leucocitarios, eritrocitos principalmente dismórficos o cilindros hemáticos o granulados).<sup>7,19</sup> Los exámenes generales como biometría hemática, examen general de orina y reactantes de fase aguda son inespecíficos y se pueden encontrar en otras vasculitis.

**Cuadro II.** Criterios de clasificación para la granulomatosis de Wegener (ACR 1990)\*

1. Inflamación oral o nasal:	Úlceras dolorosas o no dolorosas, descarga nasal purulenta o sanguinolenta
2. Alteraciones en la radiografía de tórax:	Radiografía de tórax con nódulos, infiltrado fijo o cavidades
3. Anormalidades urinarias:	Microhematuria (eritrocitos >5) cilindros hemáticos
4. Biopsia con infiltrado granulomatoso:	Cambios histológicos con infiltrado granulomatoso en la pared de una arteria o en área perivasculares o extravasculares (arteria o arteriola)

Se necesitan al menos dos criterios para el diagnóstico de GW, con una sensibilidad de 88% y especificidad de 92%.  
ACR=American Collage of Rheumatology.



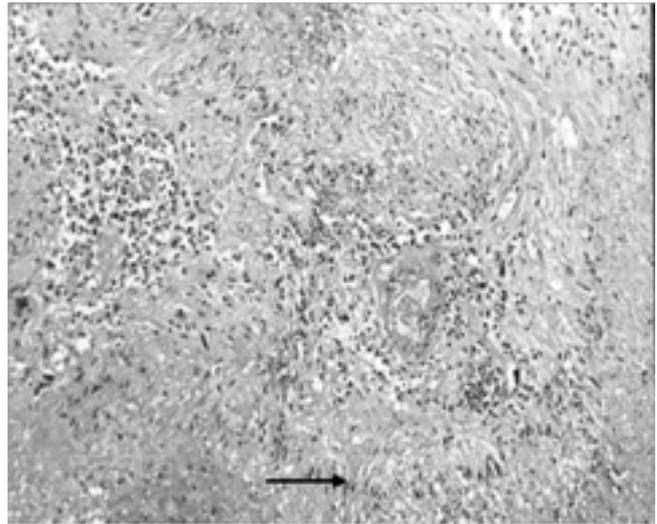
**Figura 3.** Tomografía de tórax de alta resolución. Se observan lesiones nodulares e hiperdensas en ambas bases pulmonares. Se realizó biopsia de los nódulos y se corroboró el diagnóstico de GW.

b) *Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo:* Los ANCA son autoanticuerpos dirigidos contra constituyentes de los gránulos de los neutrófilos con una alta especificidad (98%). Los de patrón citoplasmático (ANCA-c) son de utilidad en el diagnóstico inicial y en el monitoreo de la respuesta terapéutica. Los niveles de ANCA-c elevados (90 a 95%) se encuentran en la GW generalizada y en la enfermedad localizada en 40 a 70%.<sup>31</sup> Las variaciones en los niveles de los ANCA-c generalmente se correlacionan con la actividad; no obstante, sus títulos pueden persistir hasta en 30 a 40% de los casos en remisión clínica. Así mismo, su incremento no siempre indica recaída.<sup>9</sup>

En conclusión, en la GW los exámenes generales son inespecíficos; sin embargo, los ANCA-c tienen un papel importante en el diagnóstico, con una especificidad alta, aunque no se consideran en los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* de esta vasculitis.

### Estudios de imagen

En las radiografías simples y tomografías computarizadas de los senos paranasales se puede corroborar el diagnóstico de sinusitis. En las radiografías de tórax se observan nódulos únicos o múltiples de diferentes tamaños en los lóbulos inferiores; las cavitaciones también son frecuentes. Estas alteraciones radiológicas son características de la GW y se consideran en los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology*, aunque se puede observar que los nódulos son no fijos en otras vasculitis como el síndrome de Churg-Strauss, la artritis reumatoide, etcétera. Las opacidades alveolares difusas se deben a hemorragia pulmonar, atelectasias por estenosis bronquial, infiltrados uni o bilateral



**Figura 4.** Biopsia de pulmón en paciente con granulomatosis de Wegener que muestra histiocitos epitelioides en palizadas (flecha) rodeando una zona de necrosis.

que frecuentemente se diagnostican como neumonía y derrame pleural. La tomografía computarizada de alta resolución puede hacer evidente información no observada en la radiografía de tórax: estenosis traqueobronquial, engrosamientos de la pared de los bronquios, nódulos fijos (Figura 3), infiltrado reticular, entre otros.<sup>32</sup> Los nódulos pulmonares se encuentran dentro de los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology*.

### Estudios histopatológicos

La GW se caracteriza por granulomas necrosantes del tracto respiratorio superior e inferior y vasculitis necrosante o granulomatosa de vasos pequeños, generalmente en el pulmón y glomerulonefritis focal y segmentaria.

- a) *Biopsia de pulmón:* La necrosis tisular se puede encontrar en ausencia de vasculitis. El patrón clásico histológico es la necrosis geográfica (zonas grandes e irregulares que sustituyen el parénquima). La necrosis varía desde la semejante a la caseosa a la de aspecto sucio basofílico o supurativo, con neutrófilos necróticos y otras células inflamatorias. Entre el proceso inflamatorio se puede observar histiocitos dispuestos en palizada en la periferia de una zona de necrosis (Figura 4). La vasculitis en arterias y venas puede ser granulomatosa, linfocítica o histiocítica. La vasculitis granulomatosa con mayor frecuencia afecta arterias y venas y es rara en capilares. La capilaritis se observa en forma frecuente en pulmones y generalmente se acompaña de hemorragia pulmonar.<sup>7,33-35</sup>
- b) *Estudios histopatológicos de piel:* La presencia de vasculitis leucocitoclástica caracterizada por neutrófilos con polvo nuclear se observa hasta en 31% de los casos, así como inflamación granulomatosa necrosante, pero son menos frecuentes.<sup>20,24</sup> En un paciente con púrpura palpa-

**Cuadro III.** Recomendaciones para el tratamiento de la inducción de la remisión en granulomatosis de Wegener

Etapa de la enfermedad	Medicamentos	Dosis	Evidencia/grado de recomendación <sup>b</sup>	Referencia
Generalizada	Ciclofosfamida vía oral <sup>a</sup>	2 mg/kg/día, VO	Ib/A	7,13,14,42,45,50,56,57
Generalizada	Ciclofosfamida en pulsos <sup>a</sup>	15-20 mg/kg IV c/3er sem.	Ia/A	7,45,50,56
Temprana sistémica	Metotrexate <sup>a</sup>	0.3 mg/kg/sem IV, VO	Ib/A	7,42,50,56,59
Localizada	Trimetoprin/sulfametoxazol <sup>a</sup>		IIa/A	7,50,56,72
Grave	Plasmaféresis	40-60 ml/kg (4-7)	Ib/A	7,48,49,50,56

<sup>a</sup>Más prednisona a dosis de 1 mg/kg/día.

<sup>b</sup>Basados en estudios con altos niveles de evidencia y recomendación, según Woolf (referencia 36).

VO=vía oral, IV=vía intravenosa.

ble, la tríada característica de GW y biopsia de piel con una vasculitis leucocitoclástica sin hallazgos de granulomatosis no excluye el diagnóstico.

- c) *Estudios histopatológicos de riñón:* En el tejido renal, la lesión histológica más común es una glomerulonefritis necrosante con semilunas. Las lesiones agudas varían desde una glomerulonefritis focal y segmentaria con necrosis fibrinoide con semilunas, hasta una glomerulonefritis difusa necrosante y semilunas que afecta casi todos los glomérulos. En las lesiones agudas se observa necrosis fibrinoide, infiltrado de neutrófilos leve y cariorexis; los capilares glomerulares adyacentes a estos segmentos pueden contener trombos. También puede existir hiperplasia endocapilar y paredes capilares engrosadas.<sup>33</sup>

De tal forma, la GW se caracteriza por la tríada histológica de inflamación granulomatosa, necrosis y vasculitis, que aunada a la tríada clínica mencionada y la presencia de los ANCA-c, establece el diagnóstico de GW.

## Tratamiento

El tratamiento actual de la GW se ha dividido en dos fases, una inicial o de inducción a la remisión (Cuadro III), en donde se indica las evidencias y grado de recomendación de los medicamentos,<sup>36</sup> implica el uso de terapia inmunosupresora

intensiva con la finalidad de controlar la actividad de la enfermedad, en la mayoría de los casos se alcanza de tres a seis meses, y la fase de mantenimiento (Cuadro IV), menos intensa, cuyo objetivo es mantener la remisión y disminuir los efectos adversos asociados a los inmunosupresores, como la ciclofosfamida (CFX).<sup>8,37</sup>

### Terapia de inducción a la remisión

Para el tratamiento de la GW de acuerdo a la actividad de la enfermedad, se ha utilizado el esquema de severidad propuesto por el Grupo Europeo de Estudio de las Vasculitis,<sup>38</sup> que clasifica a la enfermedad en localizada, sistémica temprana, generalizada severa y refractaria. En la GW localizada (afección del tracto respiratorio superior o inferior, sin síntomas constitucionales) se suele recomendar monoterapia con glucocorticoides (GC), azatioprina, metotrexate o CFX.<sup>39</sup> Algunos autores solo han recomendado la asociación con trimetoprim/sulfametoxazol.<sup>39</sup> Como GC se recomienda prednisona a 0.5 a 1 mg/kg, disminuyendo la dosis una vez logrado el control de las manifestaciones clínicas, habitualmente después de cuatro semanas, así como disminución de la dosis utilizando en forma simultánea un inmunosupresor.<sup>19</sup>

En la GW sistémica temprana, en la que hay involucro de cualquier órgano excepto el riñón o la afección inminente de algún órgano vital, la combinación de CFX y GC es la terapia de elección. En intolerancia a la CFX, se recomienda meto-

**Cuadro IV.** Recomendaciones para el tratamiento de la fase de mantenimiento de la remisión en la granulomatosis de Wegener

Medicamentos	Dosis	Evidencia/Grado de recomendación <sup>b</sup>	Referencia
Azatioprina	2 mg/kg/día VO	1b/A	7,50,56,57
Metotrexate	0.3 mg/kg/semana IV, VO	1b/A	7,50,56,66
Leflunomida	30-40 mg/día VO	1b/A	7,50,56,65,66
Trimetoprim/sulfametoxazol		1b/A	7,50,56,72,74
Micofenolato de mofetilo	2 g/día	IIc/B	50,56,67,68,69,70
Desoxipergualina	0.5 mg/kg/día	III/C	7,50,56,80,81

<sup>b</sup>Basados en estudios con altos niveles de evidencia y recomendaciones, según Woolf Referencia 36.

VO=vía oral, IV=vía intravenosa.

trexate en dosis bajas semanales asociado a GC, a pesar de su menor efectividad y mayor tasa de recaídas.<sup>8,39-42</sup>

- a) *Ciclofosfamida*: La enfermedad generalizada se refiere a actividad de la enfermedad a nivel renal con niveles de creatinina <5.6 mg/dL (<500 mmol/L) o la falla inminente de otro órgano vital en presencia de síntomas constitucionales. El estándar de oro es la administración de CFX vía oral a dosis de 2 mg/kg/día con prednisona a 1 mg/kg/día.<sup>8,43</sup> Esta combinación permite la remisión de la GW; sin embargo, se observan recaídas al suspender el tratamiento.<sup>44</sup> La duración del tratamiento con CFX se limita por la aparición de eventos adversos graves: leucopenia, infecciones, infertilidad, cistitis hemorrágica, síndrome mielodisplásico, cáncer de vejiga, entre otros.<sup>8</sup> La hidratación y el 2-mercaptoetanosulfonato pueden disminuir los efectos adversos. La CFX que se administra en forma intravenosa e intermitente ha sido propuesta para disminuir su toxicidad.<sup>45</sup> Los estudios que comparan CFX- intravenosa con CFX-vía oral han demostrado que ambos esquemas son igual de efectivos para la inducción de la remisión, sin embargo, la variante intravenosa tiene menores efectos tóxicos pero también las recaídas son mayores.<sup>46</sup> Por otra parte, los pulsos de CFX- intravenosa se recomiendan en la GW moderada con títulos bajos de ANCA-c, pero no deben ser usados como tratamiento de primera línea en paciente con GW severa y rápidamente progresiva con títulos elevados de ANCA-c.<sup>47</sup> La GW severa y afección renal se define por niveles séricos de creatinina >5.6 mg/dL, generalmente con síntomas constitucionales. El tratamiento en estos casos es la combinación de CFX, GC y plasmaféresis; con este esquema, la recuperación de la función renal es mayor, en especial si existe glomerulonefritis rápidamente progresiva.<sup>48,49</sup> Así mismo, este esquema es útil de coexistir hemorragia pulmonar.<sup>25,50</sup>
- b) *Plasmaféresis*: La plasmaféresis se ha usado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las vasculitis ANCA positivas, en especial la GW cuando cursa con glomerulonefritis rápidamente progresiva o hemorragia pulmonar. En los pacientes con insuficiencia renal aguda que requieren hemodiálisis, la plasmaféresis puede ser útil debido a que se ha observado mayor recuperación de la función renal,<sup>51-53</sup> por lo que la principal recomendación de la plasmaféresis es en GW con afección renal o pulmonar grave.

La GW refractaria se refiere a la persistencia y progresión de la enfermedad a pesar de la terapia con CFX más GC; esta forma se presenta en 10% de los casos. Se ha sugerido que la terapia biológica es útil, incluyendo inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF $\alpha$ ), rituximab, globulina antitímocito, interferón- $\alpha$ , inmunoglobulina intravenosa, 15-desoxipergualina (DP); sin embargo, el nivel de evidencia es bajo, por lo que es necesario confirmar su efectividad con estudios controlados.<sup>8,54</sup>

Para el tratamiento de la GW, posterior a un periodo promedio de tres a seis meses de tratamiento intensivo, la remisión se logra en 87 a 92.7% de los casos sin afección

renal al momento del diagnóstico, siendo necesario iniciar manejo menos intensivo con la finalidad de evitar la recaída y los efectos adversos.<sup>55</sup>

En conclusión, la CFX ha modificado la historia natural de la GW, es el tratamiento de elección y ha mejorado su pronóstico. La CFX se indica en las fases de inducción a la remisión por vía oral, excepto en las formas generalizadas; cuando existe afección renal y hemorragia pulmonar se recomienda su administración por vía intravenosa. Se debe vigilar la aparición de efectos adversos.

### Terapia de mantenimiento

Posterior a la terapia de inducción a la remisión con CFX más GC, se deben continuar con la fase de mantenimiento con un inmunosupresor menos tóxico que la CFX, como la azatioprina, metotrexate o leflunomida<sup>56</sup> (Cuadro IV).

- a) *Azatioprina*: Debe reemplazar a la CFX después de la inducción a la remisión, sus resultados son exitosos y no aumenta la frecuencia de recaídas en comparación con la CFX cuando se prolonga su administración.<sup>56</sup> El ensayo clínico aleatorizado multicéntrico *Cyclophosphamide or Azathioprina as a Remission* (CYCAZAREM), cuyo objetivo fue investigar en la GW generalizada si la CFX administrada en la fase de inducción a la remisión podía ser sustituida por azatioprina en la fase de mantenimiento, incluyó a 155 pacientes que se encontraban en remisión posterior a tres meses de tratamiento con CFX y se asignaron en forma aleatoria para recibir CFX o azatioprina. Se concluyó que en la GW generalizada, el tratamiento con azatioprina durante la fase de mantenimiento fue igual de efectivo que la CFX, y la frecuencia de recaídas fue de 16 y 14%, respectivamente.<sup>57</sup>
- b) *Metotrexate*: En pacientes con GW sin manifestaciones sistémicas graves, el metotrexate a dosis bajas puede sustituir a la CFX en la fase de inducción a la remisión con tasas de remisión similares. Debido a la alta frecuencia de recaída posterior a la discontinuación del tratamiento con inmunosupresores, ésta debe ser obligatoria en la fase de mantenimiento.<sup>56</sup> Respecto al empleo de metotrexate, varios estudios han demostrado su efectividad en forma semanal para la fase de mantenimiento.<sup>58,59</sup> El *Non Renal Alternative with Methotrexate Study* (NO-RAM), cuyo objetivo fue investigar si el metotrexate puede reemplazar a la CFX en la fase temprana del tratamiento de las vasculitis ANCA positivas, es un ensayo clínico controlado, aleatorizado, que incluyó a 100 pacientes con vasculitis ANCA positiva (89 pacientes con GW), sin afección renal grave ni a otro órgano. Un brazo del estudio fue tratado con CFX 2 mg/kg/día y el otro con metotrexate 20-25 mg/semanales, ambos recibieron GC. El tratamiento se administró durante 12 meses y la primera recaída se evaluó a los seis meses. Los resultados mostraron una mejoría similar, metotrexate 89% y CFX 93%. Después de seis meses de haber suspendido los medicamentos, las recaídas fueron más frecuentes en los pacientes tratados con metotrexate *versus* CFX (68 y 46%, respectivamente). Con

este estudio se concluyó que el metotrexate es tan efectivo como la CFX para la inducción a la remisión.<sup>42</sup> Además, demostró que puede reemplazar a la CFX para el tratamiento inicial de las fases tempranas de la GW. El régimen de metotrexate fue menos efectivo para la inducción a la remisión en GW con afección pulmonar y se asoció a mayores recaídas que el régimen de CFX después suspender el tratamiento. La alta frecuencia de recaídas en ambos brazos del estudio apoya que el tratamiento con inmunosupresores debe ser mayor a 12 meses.

- c) *Terapia biológica*: Se ha considerado que el tratamiento con etanercept e infliximab podrían ser útil.<sup>60,61</sup> El estudio *Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial* (WGET), cuyo objetivo fue investigar si el etanercept más la terapia estándar era útil durante la fase de mantenimiento para mantener la remisión, se incluyeron 180 pacientes con vasculitis ANCA positiva con predominio de pacientes con GW; los pacientes continuaron con el tratamiento estándar (CFX más esteroides o metotrexate más GC) y a la mitad se les agregó etanercept y al otro grupo placebo. Los resultados muestran que el etanercept no fue útil para mantener la remisión en los pacientes con GW sin tratamiento inmunosupresor concomitante<sup>62</sup> y se observó mayor número de efectos adversos como las neoplasias; estos efectos adversos también se han demostrado en otros estudios.<sup>63</sup>
- d) *Leflunomida*: Es un inmunosupresor que inhibe la dehidro-oroato dehidrogenasa y la síntesis *de novo* de las pirimidinas, también inhibe la respuesta de los linfocitos T y B activados. En un ensayo clínico abierto fase II, su objetivo fue investigar la eficacia y seguridad de leflunomida más dosis bajas de GC en la fase de mantenimiento de pacientes con GW. Se estudiaron 20 pacientes después de la fase de inducción a la remisión con CFX más GC, a quienes se les administró leflunomida a dosis de 30 mg/día durante 21 meses de seguimiento; solo se observó una recaída grave y ocho menores. Se concluyó que la leflunomida es segura y bien tolerada posterior al tratamiento con CFX para mantener la remisión de los pacientes con GW y con menores efectos adversos que la CFX.<sup>64</sup> En otro ensayo clínico controlado, la leflunomida (30 mg/día) se administró para prevenir recaídas posterior al tratamiento de inducción a la remisión con CFX; se comparó con metotrexate (20 mg/semana) y se observó mayor número de recaídas graves en el grupo de metotrexate (siete pacientes) *versus* un paciente en el grupo leflunomida. Los efectos adversos fueron hipertensión arterial sistémica, neuropatía y leucopenia.<sup>65</sup> En forma reciente un estudio multicéntrico también demostró que la leflunomida a dosis de 30 mg es efectiva para prevenir recaídas en la GW; sin embargo, se observó aumento de los efectos adversos.<sup>66</sup> Estos estudios sugieren que la leflunomida es una droga prometedora para la fase de mantenimiento en la GW y con menores efectos adversos que el tratamiento con CFX.
- e) *Micofenolato de mofetilo*: Es un inhibidor de la 5 monofosfato de inosina deshidrogenasa e inhibe la síntesis de purinas. En cuatro estudios clínicos abiertos se investigó su eficacia y seguridad en paciente con vasculitis ANCA positiva (en especial con GW) para la fase de mantenimiento posterior al tratamiento con terapia de inducción a la remisión.<sup>67-70</sup> Novack y colaboradores<sup>67</sup> analizaron 11 pacientes, con un seguimiento a 15 meses; solo se observó una recaída. Haubitz y colaboradores<sup>68</sup> evaluaron la tolerancia de micofenolato de mofetilo en cinco pacientes con vasculitis ANCA positiva e insuficiencia renal; este tratamiento fue usado para la fase de mantenimiento a dosis de 1 g al día y después se aumentó a 2 g al día. Se observó mayor toxicidad con insuficiencia renal, lo que llevó a disminuir o suspender el medicamento. Otro estudio evaluó la eficacia y seguridad en 12 pacientes con vasculitis ANCA positiva resistente al tratamiento con CFX o con recaídas. La mejoría de la actividad de la GW se observó a las 24 y 52 semanas; los eventos adversos fueron transitorios y se resolvieron espontáneamente o con la disminución de la dosis. Se concluyó que el micofenolato de mofetilo es una opción terapéutica en GW resistente al tratamiento estándar o en casos recurrentes, por lo que puede ser una alternativa terapéutica.<sup>69</sup> Langford y colaboradores<sup>70</sup> estudiaron la seguridad de 2 g/día de micofenolato de mofetilo durante la fase de mantenimiento en 14 pacientes con GW que en la fase de inducción a la remisión habían recibido tratamiento con CFX y GC. La remisión se observó en todos (100%) a los tres meses, con suspensión de los GC a los ocho meses en promedio. Ningún paciente murió durante el estudio y en seis (43%) se observó recaídas a los 10 meses después de haber obtenido la remisión.
- f) *Trimetoprim/sulfametoxazol*: Las infecciones del tracto respiratorio superior pueden desencadenar las recaídas de los pacientes con GW en fase de remisión. Ensayos clínicos no controlados sugieren que el tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol puede ser benéfico y es útil en la GW localizada. Se ha usado como monoterapia o adicionando CFX más GC, pero la respuesta depende de la fase de la enfermedad.<sup>71</sup> En un estudio de 72 pacientes con GW en fase inicial, en 11 de 19 se demostró remisión por largo tiempo; pero en ningún paciente con GW generalizada se obtuvo remisión sostenida con trimetoprim/sulfametoxazol solo o combinado con GC.<sup>72</sup> El uso profiláctico se recomienda durante las fases de inducción a la remisión y de mantenimiento y en infecciones por *Staphylococcus aureus* o *Pneumocystis jirovecii* en secreciones de vías respiratorias superiores; ha mostrado disminución de la tasa de recaídas en comparación con el placebo.<sup>73</sup> En un ensayo clínico controlado con placebo, aleatorizado, prospectivo, cuyo objetivo fue evaluar la efectividad del trimetoprim/sulfametoxazol para prevenir recaídas, 41 pacientes lo recibieron a dosis de 800 mg y 160 mg durante 24 meses *versus* placebo en 40. Los resultados fueron remisión sostenida en 82% *versus* placebo en 60%.<sup>74</sup> Con estos estudios se demuestra que trimetoprim/sulfametoxazol disminuye la incidencia de recaídas en pacientes con GW en remisión.

- g) **Rituximab:** Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD20 que se encuentra en la superficie de los linfocitos B. Un estudio abierto han evaluado la efectividad del rituximab en 11 pacientes con vasculitis ANCA positiva (la mayoría GW) refractarios al tratamiento convencional con CFX o en quienes estaba contraindicada; en todos los pacientes se logró la remisión posterior a la administración de cuatro dosis semanales (375 mg/m<sup>2</sup>), además se demostró disminución de las cifras de ANCA y depleción de los linfocitos B.<sup>75</sup> Otras investigaciones han informado mejoría e incluso un efecto aditivo con leflunomida.<sup>76</sup> Actualmente se está indicando en casos de GW refractarios al tratamiento estándar.<sup>77,78</sup> El rituximab más GC e inmunosupresor es una alternativa terapéutica en casos refractarios de GW; no obstante, se necesitan más ensayos clínicos controlados.
- h) **15-desoxipergualina:** Es un inmunosupresor usado en el tratamiento de rechazo de trasplante renal. Estudios *in vivo* han demostrado la utilidad en la GW. En un estudio abierto en 20 pacientes con vasculitis ANCA positiva (GW) con mala respuesta al tratamiento con inmunosupresores convencionales, se demostró una respuesta clínica favorable de 70% y en seis de los 20 hubo remisión.<sup>79</sup> La desoxipergualina puede ser una terapia alternativa en los pacientes con enfermedad refractaria;<sup>80,81</sup> sin embargo, son necesarios más análisis que evalúen la eficacia y seguridad del medicamento.

## Conclusiones

La GW es una vasculitis ANCA positiva, granulomatosa, necrosante, que afecta el tracto respiratorio superior e inferior, así como el riñón. Su diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, los estudios de imagen, los ANCA-c y los estudios histológicos. Para el tratamiento es necesaria una fase de inducción a la remisión con CFX más GC, y una fase de mantenimiento con otros inmunosupresores como azatioprina, metotrexate, micofenolato de mofetilo, leflunomida. La terapia biológica con etanercept no ha sido de utilidad y el rituximab es una terapia prometedora.

## Referencias

1. Vera-Lastra OL, Halabe-Cherem J, Jara LJ. Vasculitis sistémicas. Conceptos generales. En: Vera-Lastra OL, Halabe-Cherem J, eds. Vasculitis. México: Alfil; 2006. pp. 1-4
2. Klinger H. Grenzformen der periarteritis nodosa. Frankf Ztschr Pathol 1931;42:455-480.
3. Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene granulomatose mit besonderer Beteiligung des arteriensystems und der neiren. Beitr Pathol Anat Allg Pathol 1939;102:36-68.
4. Goodman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. Arch Pathol 1954;58:533-553.
5. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. N Engl J Med 1997;337:1512-1523.
6. Osaki S. ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. Allergol Int 2007;56:87-96.
7. Vera-Lastra OL. Abordaje diagnóstico de las vasculitis. En: Vera-Lastra OL, Halabe Cherem J, eds. Vasculitis. México: Alfil; 2006. pp. 77-99.

8. Pesci A, Manganelli P. Involvement of the respiratory system an ANCA-associated systemic vasculitides: clinical and pathologic hallmarks and treatment. Drugs 2007;8:25-42.
9. Pagnoux C, Teixeira L. Wegener's granulomatosis. Presse Med 2007;36(5Pt 2):860-874.
10. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long term outcome of 155 patients. Arthritis Rheum 2000;43:1021-1032.
11. Bacon PA. The spectrum of Wegener's granulomatosis and disease relapse. N Engl J Med 2005;352:330-334.
12. Jara-Quezada LJ, Saavedra-Salinas MA, Vera-Lastra O, Espinoza LR. Granulomatosis de Wegener. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Rosas Gómez-de Salazar J, eds. Enfermedades autoinmunes sistémicas reumatológicas. Barcelona: Masson; 2005. pp. 239-247.
13. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983;98:76-85.
14. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener's granulomatosis analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992;116:488-498.
15. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1996;39:1754-1760.
16. Daum TE, Specks U, Colby TV, Edell ES, Brutinel MW, Prakash UB, et al. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. Am J Resp Crit Care Med 1995;151:522-526.
17. Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. Thorax 2000;55:502-510.
18. Jara LJ, Vera-Lastra O, Calleja MC. Pulmonary-renal vasculitis disorders: differential diagnosis and management. Curr Rheumatol Rep 2003;5:107-115.
19. Flores-Suárez F. Granulomatosis de Wegener. En: Vera-Lastra O, Halabe-Cherem J, eds. Vasculitis. México: Alfil; 2006. pp. 179-187.
20. Zycińska K, Wardyn KA. Survival and relapses assessment in patients with Wegener's granulomatosis and predominant renal involvement. Pol Arch Med Wewn 2007;117:16-24.
21. Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. Semin Arthritis Rheum 2006;35:284-292.
22. García C, Voorduin S, Pedroza-Seres M. Diagnosis of Wegener's granulomatosis in patients with ocular inflammatory disease. Gac Med Mex 2006; 142:477-482.
23. Vera-Lastra O, Ramírez-Lacayo M, Baca V, Medina C, Lavalle-Montalvo C. Granulomatosis de Wegener-análisis de 14 casos. Rev Med IMSS 1992;30:345-350.
24. Barksdale SK, Hallahan CW, Kerr GS, Fauci AS, Stern JB, Travis WD. Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. A clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients Am J Surg Pathol 1995;19:161-172.
25. Ozbalkan Z, Kiraz S, Ozturk MA, Ertenli AI, Apras S, Calguneri M. Wegener's granulomatosis: clinical and laboratory results of an university hospital study of 20 patients from Turkey. Clin Rheumatol 2006;25:358-363.
26. Konaté A, Le Falher G, Crozat-Grosleron S, Rivière S, Le Quellec A. Incidence and presentation of the central neurological manifestations of Wegener's granulomatosis: a monocentric study of 14 cases Rev Med Intern 2004;25:183-188.
27. Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. Rheum Dis Clin North Am 1995;21:949-986.
28. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American Collage of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990;33:1101-1107.
29. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. Ann Intern Med 1998;129:345-352.
30. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994;37:187-192.
31. Radice A, Sinicio RA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Autoimmunity 2005;38:93-103.
32. Rockall AG, Rickards D, Shaw PJ. Imaging of the pulmonary manifestations of systemic disease. Postgrad Med J 2001;77:621-638.
33. Calleja MC, Ramos-Gordillo JM. Aspectos histopatológicos de la vasculitis renal. En: Vera-Lastra OL, Halabe Cherem J, eds. Vasculitis. México: Alfil; 2006. pp. 47-66.
34. Lee KS, Kim TS, Fujimoto K, Moriya H, Watanabe H, Tateishi U, et al. Thoracic manifestations of Wegener's granulomatosis: CT findings in 30 patients. Eur Radiol 2003;13:43-51.
35. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical pathology of lung in Wegener's. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. Am J Surg Pathol 1991;19:315-333.
36. Woolf SH. Practice guidelines: a new reality in medicine. III. Impact on patients care. Arch Intern Med 1993;153:2646-2655.

37. **Molly ES, Langford CA.** Advances in treatment of small vessel vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am* 2006;32:157-172.
38. **Jayne DR, Rasmussen N.** Treatment of antineutrophil cytoplasm autoantibody-associated systemic vasculitis: initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trials Study Group. *Mayo Clin Proc* 1997;72:737-747.
39. **DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH.** Wegener's granulomatosis: observations on treatment with antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 1985;60:27-32.
40. **De Groot K, Mühler M, Reinhold-Keller E, Paulsen J, Gross WL.** Induction of remission in Wegener's granulomatosis with low dose methotrexate. *J Rheumatol* 1998;25:492-495.
41. **Stone JH, Tun W, Hellman DB.** Treatment of non-life threatening Wegener's granulomatosis with methotrexate and daily prednisone as the initial therapy of choice. *J Rheumatol* 1999;26:1134-1139.
42. **De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. European Vasculitis Study Group Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.** *Arthritis Rheum* 2005;52:2461-2469.
43. **Fauci AS, Katz P, Haynes BF, Wolf SM.** Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med* 1979;301:235-238.
44. **Gordon M, Luqmani RA, Adu D, Greaves I, Richards N, Michael J, et al.** Relapse in patients with systemic vasculitis. *Q J Med* 1993;86:779-789.
45. **Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al.** A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2187-2198.
46. **Haubitz M, Schellong S, Göbel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, et al.** Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998;41:1835-1844.
47. **Reinhold-Keller E, Kewok J, Schnabel A, Schmitt WH, Heller M, Beigel A, et al.** Influence of disease manifestation and antineutrophil cytoplasmic antibody titer on the response to pulse cyclophosphamide therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:919-924.
48. **Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Généreau T, et al.** Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchange versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis: a prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1638-1645.
49. **Frasca GM, Soverini ML, Falaschini A, Tampieri E, Vangelista A, Stefoni S.** Plasma exchange treatment improves prognosis of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis: a case-control study in 26 patients from a single center. *Ther Apher Dial* 2003;7:540-546.
50. **Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ.** Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1149-1153.
51. **Guillevin L, Pagnoux C.** Treatment of ANCA-associated vasculitides. *Presse Med* 2007;36(5 Pt 2):922-927.
52. **Sugimoto T, Deji N, Kume S, Osawa N, Sakaguchi M, Isshiki K, Koya D, et al.** Pulmonary-renal syndrome, diffuse pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis, associated with Wegener's granulomatosis effectively treated with early plasma exchange therapy. *Intern Med* 2007;46:49-53.
53. **Nguyen T, Martin MK, Indrikovs AJ.** Plasmapheresis for diffuse alveolar hemorrhage in a patient with Wegener's granulomatosis: case report and review of the literature. *J Clin Apher* 2005;20:230-234.
54. **Samuels J, Spiera R.** Newer therapeutic approaches to the vasculitides: Biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:187-200.
55. **Rihova Z, Jancova E, Merta M, Rysava R, Reiterova J, Zabka J, et al.** Long-term outcome of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Blood Press Res* 2005;28:144-152.
56. **Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL.** Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:25-32.
57. **Jayne D, Rasmussen N, Andrasay K, et al.** A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
58. **Villa-Forte A, Clark TM, Gomes M, Carey J, Mascha E, Karafa MT, Roberson G, Langford CA, Hoffman GS.** Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener granulomatosis: a 12-year single-practice experience. *Medicine* 2007;86:269-277.
59. **Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, Hallahan CW, Fauci AS.** An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum* 1995;38:608-613.
60. **Lamprecht P, Voswinkel J, Lillenthal T, Nolle B, Heller M, Gross WL, et al.** Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2002;1303-1307.
61. **Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS.** Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1149-1154.
62. **The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group.** Etanercept plus standard therapy for Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-361.
63. **Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, et al.** Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1608-1618.
64. **Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E.** Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's Granulomatosis. *Rheumatology* 2004;63:339-340.
65. **Metzler C, Wagner-Bastmeyer R, Gross W, Reinhold Keller E.** Leflunomide versus methotrexate for maintenance of remission in Wegener's Granulomatosis: unexpected high relapse rate under oral methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (Suppl 3):85.
66. **Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B et al.** Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2007;46:1087-1091.
67. **Novack R, Göbel U, Kloosker P, et al.** Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's Granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1965-1971.
68. **Haubitz M, de Groot K.** Tolerance of mycophenolate mofetil in end-stage renal disease in end-renal disease patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin Nephrol* 2002;57:421-424.
69. **Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH.** A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2725-2732.
70. **Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC.** Mycophenolate mofetil for maintenance in the treatment of Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2004;51:278-283.
71. **DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH.** Wegener's granulomatosis: observations on treatment with antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:27-32.
72. **Reinhold-Keller E, De Groot K, Rudert H, Nölle B, Heller M, Gross WL.** Response to trimethoprim/sulfanethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *Q J Med* 1996;89:15-23.
73. **Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG.** Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 20:12-17.
74. **Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG.** Trimethoprim-sulphamethoxazol (Cotrimoxazol) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:16-20.
75. **Keogh K, Wylam M, Stone J, Specks U.** Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:262-268.
76. **Henes JC, Fritz J, Koch S, Klein R, Horger M, Risler T, et al.** Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis—additive effects of a maintenance treatment with leflunomide. *Clin Rheumatol* 2007;26:1711-1715.
77. **Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Cohen P, Lacassin F, Guillevin L.** Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(1 Suppl 44):S23-S27.
78. **Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N.** Effect of rituximab on refractory Wegener granulomatosis with predominant granulomatous disease. *J Clin Rheumatol* 2008;14:92-93.
79. **Woolf SH.** Treatment options for refractory Wegener's granulomatosis: a role for rituximab? *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8:927-932.
80. **Kältsch AI, Schmitt WH, Breedijk A, Marinaki S, Weigerding S, Nebe TC, Nemoto K, van der Woude FJ, et al.** In vivo effects of cyclic administration of 15-deoxyspergualin on leukocyte function in patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 2006;146:455-462.
81. **Birck R, Warnatz K, Lorenz HM, Choi M, Haubitz M, Grünke M, et al.** 15-Deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: a six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:440-447.

# Las proteasas en la progresión neoplásica

David Flores-Reséndiz,<sup>a,b\*</sup> Emilio Castellanos-Juárez<sup>b</sup> y Luis Benítez-Bribiesca<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, México D. F., México

<sup>b</sup>Laboratorio de Patología Celular y Molecular, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D.F., México

Recibido en versión modificada: 21 de agosto de 2008

Aceptado: 29 de agosto de 2008

## RESUMEN

La invasión y la metástasis son los eventos más importantes en la progresión del cáncer, en los cuales están implicadas muchas moléculas, entre ellas, las proteasas. Éstas desempeñan un papel importante en etapas tempranas de la carcinogénesis, en la invasión, en fenómenos asociados como la angiogénesis y en la metástasis, principalmente por su capacidad para degradar componentes de la matriz extracelular, aunque sus sustratos son de naturaleza diversa: citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento (b-FGF, HGF, VEGF) y de muerte celular, cistatina-C, galectina, procólgena y otras proteasas, que pueden favorecer o inhibir la progresión neoplásica. Las proteasas son también moléculas de señalización que modulan a otras moléculas; forman cascadas, circuitos e incluso redes, que en conjunto determinan parte del potencial maligno. Se sabe que tanto la célula tumoral como las del estroma secretan diversos factores que regulan directa e indirectamente la expresión de proteasas en el microambiente tumoral. Esta revisión proporciona un panorama breve y actualizado sobre la participación de las proteasas en la progresión neoplásica.

### Palabras clave:

Proteasas, invasión, metástasis, progresión neoplásica, matriz extracelular, microambiente

## SUMMARY

Invasion and metastasis are the most important events in cancer progression. In these two phases, several molecules are implicated and have been long associated with several forms of cancer. Proteases play a critical role not only in tumor cell invasion, but also in the earliest stages of carcinogenesis and its associated changes: angiogenesis and metastasis. Aside from their ability to degrade the extracellular matrix, facilitate invasion and metastasis, proteases target a great variety of substrates that favor or inhibit cancer progression: b-FGF, HGF, VEGF, cell death receptors, cistatin-C, galectin, procollagen, and other proteases. Proteases are also signaling molecules that modulate other molecules by underlying pathways in addition to their degradative role. Proteases form interconnected cascades, circuits and networks that bring about the tumor's potential for malignancy. Although, proteases are regulated by diverse molecules, it is known that tumoral and stromal cells secrete several biological molecules, including cytokines and chemokines that directly or indirectly regulate the protease-expression within the tumor's microenvironment. The present review briefly summarizes some of the major aspects associated with the role of proteases in cancer progression.

### Key words:

Proteases, invasion, metastasis, cancer progression, extracellular matrix, microenvironment

## Introducción

El cáncer se caracteriza por la inestabilidad genética y acumulación de alteraciones moleculares que se traducen en proliferación celular incontrolada. El principal problema radica en que cuando la enfermedad es diagnosticada, en muchas ocasiones el tumor ha invadido y metastatizado, lo que complica el tratamiento y conduce al paciente a la muerte; así, invasión y metástasis son las características distintivas del cáncer y los mayores condicionantes del pronóstico de la enfermedad.<sup>1</sup> Sin embargo, existen condiciones fisiológicas en las que células embrionarias competentes invaden tejidos adyacentes y metastatizan para llevar

a cabo la formación de los diversos órganos de la economía, proceso conocido como organogénesis.<sup>2</sup> De manera similar, células de tejidos diferenciados pueden invadir y metastatizar, dando lugar a focos ectópicos de tejido funcional, desencadenando diversas patologías, entre ellas la endometriosis, enfermedad de mujeres jóvenes, la cual se ha asociado con infertilidad.<sup>3</sup>

En la invasión, las células neoplásicas migran al espacio contiguo atravesando la matriz extracelular (MEC); en la metástasis, dichas células se establecen en órganos distantes. En ambos procesos, las proteasas desempeñan un papel fundamental al facilitar el acceso de la célula a los sistemas vascular y linfático; los cuales, además de proveer

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: David Flores-Reséndiz. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06925 México D.F., México. Tel.: (55) 5627 6900, extensiones 22705 y 22710. Correo electrónico: docdflores@yahoo.com.mx

los elementos nutritivos, constituyen la ruta de transporte para la diseminación tumoral.<sup>4,5</sup> Los sitios en los cuales ocurre más frecuentemente metástasis son los ganglios linfáticos, pulmón, hígado, cerebro y hueso, lo que orienta al médico en el seguimiento de la enfermedad.<sup>6</sup> Un evento importante en el establecimiento de metástasis es la angiogénesis, en la que es indispensable la interacción célula endotelial-MEC, con modificación subsecuente de esta última. La acción proteolítica es también un requisito.<sup>7,8</sup>

La invasión y la metástasis son particulares en cada tipo y subtipo de neoplasia. Un tumor que invade y metastatiza de manera rápida y extensa es altamente maligno, como los carcinomas mamario y esofágico, en los cuales se produce metástasis incluso antes de ser diagnosticada la enfermedad, en ocasiones desarrollándose en focos múltiples.<sup>9</sup> Los tumores que rara vez metastatizan o son poco invasivos por lo general son curados quirúrgicamente, tal es el caso del glioblastoma y el carcinoma basocelular.<sup>10,11</sup>

Aunque todavía no se sabe todo sobre los mecanismos biomoleculares de la invasión y la metástasis, el conocimiento ha avanzado rápidamente. Con la genómica y la proteómica se ha identificado un gran listado de moléculas implicadas en estos procesos, incluyendo componentes celulares y estromales, elementos encriptados de la MEC y proteasas no consideradas anteriormente.<sup>12</sup> Este conocimiento ha sido una estrategia en el desarrollo terapéutico antineoplásico. La atención se ha centrado en los inhibidores de serino y metaloproteasas, cuya actividad proteolítica es esencial en los procesos de invasión, metástasis y angiogénesis, distintivos de malignidad.<sup>13</sup>

## Proteasas, carcinogénesis y transición epitelio-mesénquima

La carcinogénesis consiste en la transformación maligna y el crecimiento celular incontrolado. En los carcinomas, las células cambian su comportamiento biológico y perfil de expresión genética, lo que algunos autores han denominado *transición epitelio-mesénquima*; pierden características epiteliales como polaridad, contactos intercelulares y con la membrana basal, y adquieren otras que les dan más plasticidad, se vuelven fusiformes, con aspecto fibroblastoide, presentan cambios en el patrón de expresión de citoqueratinas, cadherinas, cateninas y vimentinas. También se pierde contacto con las células adyacentes y con la membrana basal, se altera la relación con la MEC por cambios en la expresión de integrinas y otras moléculas de adhesión;<sup>14,15</sup> se activan receptores tirosincinasa y TGF $\beta$  y proteínas intracelulares como Ras.<sup>16,17</sup> Los cambios en el citoesqueleto permiten a la célula formar extensiones (invadopodia), confiriéndole motilidad por adhesión a componentes de la MEC. Las sustancias quimioatrayentes son de gran importancia, como el factor de crecimiento epidérmico, secretado por macrófagos y células endoteliales. El factor de crecimiento epidérmico es reconocido por su receptor, expresado por la célula tumoral, la que secreta moléculas bioactivas como el factor estimulante de colonias 1, que estimula a los macrófagos a producir sustancias protumo-

rales y proteasas, facilitando la invasión neoplásica local y vascular y el establecimiento de metástasis; con ello se instituye un círculo de señalización.<sup>14,18</sup>

## Invasión y metástasis, procesos dinámicos

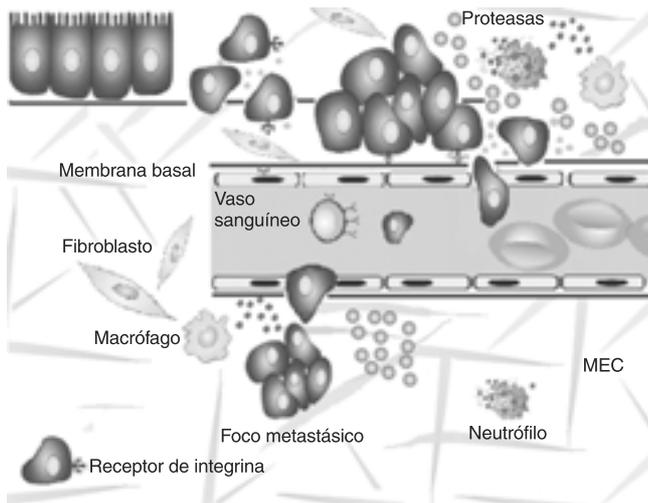
La invasión y la metástasis se han dividido en etapas para simplificar su comprensión: migración celular, invasión local, intravasación, extravasación y metástasis. Pero en realidad son dinámicas y complejas. Cada uno de estos procesos ha sido descrito detalladamente por Deryugina.<sup>19</sup>

El concepto generalmente aceptado es que una vez transformada la célula y completada la transición epitelio-mesénquima, ésta inicia la degradación de la MEC y de la membrana basal e invade el estroma adyacente, degradando la membrana basal vascular, y se introduce en los vasos sanguíneos o linfáticos para establecerse en órganos distantes.<sup>20</sup> Mediante microscopia multifotónica en tiempo real se ha demostrado que solo las células competentes para iniciar la intravasación aparecen orientadas y polarizadas hacia el vaso;<sup>21</sup> las que carecen de capacidad metastásica presentan apoptosis al contacto vascular.<sup>22</sup> En contraposición del concepto anterior, se ha demostrado que en los carcinomas renal, hepatocelular y de la tiroides puede haber metástasis sin actividad proteolítica. Según algunos estudios, células individuales o en grupo son rodeadas e introducidas por el endotelio vascular formando émbolos, lo que señala la participación activa del endotelio mediante el reconocimiento de moléculas de adhesión.<sup>23</sup> También se ha demostrado con imágenes intravitalas, la importancia de la plasticidad celular (habilidad para deformarse) en la intravasación de células tumorales inyectadas en el corazón de ratones desnudos.<sup>24,25</sup>

Dentro del vaso, las células interactúan con elementos sanguíneos y del lecho vascular de los órganos y se enfrenta a factores reológicos, deformación mecánica, ataque inmunológico, etcétera, por lo que manifiestan mecanismos de sobrevivencia como expresión y activación de proteasas;<sup>26</sup> la mayoría muere, otras quedan atrapadas en la red capilar por el tamaño y solo unas cuantas llegan a su destino final.<sup>27</sup> Mediante marcaje radiactivo se ha comprobado que menos de 0.1% logra colonizar órganos secundarios, por lo que la metástasis ha sido considerada un fenómeno ineficiente. Es sabido que las células agrupadas tienen mayor posibilidad de sobrevivir respecto a las que viajan individualmente.<sup>4</sup> En cuanto a la extravasación, también se ha señalado el papel permisivo del endotelio vascular sin acción proteolítica, pero con la intervención de moléculas de adhesión,<sup>28,29</sup> particularmente integrinas.<sup>9</sup> Entre otras cosas, lo anterior explica la selectividad órgano-específica de la metástasis tumoral.<sup>4,5</sup>

## Matriz extracelular y membrana basal. Elementos clave en la progresión tumoral

El estroma comprende el elemento celular (fibroblastos, miofibroblastos, células endoteliales y cebadas, macrófagos, linfocitos y adipocitos) que favorece la progresión



**Figura 1.** En la invasión, las células de cáncer migran a tejidos adyacentes a través de la MEC y la MB. Mientras que en las metástasis, se establecen en órganos distantes. Dentro de los vasos sanguíneos, la mayoría de las células mueren, otras quedan atrapadas en la red capilar de los órganos, principalmente por su tamaño y se enfrentan a diversas fuerzas hostiles como: factores reológicos, morfológicos, deformación mecánica, ataque inmunológico, etc. Por esta razón, expresan mecanismos de sobrevivencia, muchos de los cuales involucran la expresión y activación de proteasas y, finalmente, pocas, llegan a su destino final. Por lo cual, el proceso metastásico ha sido considerado como un fenómeno ineficiente.<sup>4,5</sup>

neoplásica mediante la secreción de factores de crecimiento y proteasas;<sup>30-35</sup> pero que puede tener efecto opuesto secretando sustancias inhibitoras del crecimiento e incrementando la respuesta inmune en contra de la célula tumoral.<sup>36</sup> El otro elemento, acelular está compuesto básicamente por MEC,<sup>37</sup> principal barrera a superar por la célula de cáncer para invadir y metastatizar. Tiene tres componentes principales: elementos fibrosos (colágena, elastina y reticulina), proteínas de unión (fibronectina y laminina) y moléculas intermedias (glucosaminoglicanos). La membrana basal es un elemento especializado de la MEC, compuesta básicamente por colágena IV dispuesta de manera organizada en una capa densa que limita las células epiteliales del estroma. Por mucho tiempo, la interacción célula tumoral-membrana basal se ha considerado el evento crítico inicial de la invasión y progresión tumoral, por lo que uno de los fundamentos para la clasificación histopatológica de las neoplasias es la valoración de la invasión tumoral a la membrana basal.<sup>38</sup>

Para la invasión y metástasis es indispensable la interacción célula competente-MEC, así como la disminución en su adhesividad hacia el tejido tumoral y hacia la matriz adyacente, para iniciar así la migración celular. La proteólisis de uniones celulares es otro requisito. Durante la migración, la célula modifica su fenotipo, dependiendo de la MEC con la que interacciona y la acción de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas provenientes del estroma.<sup>39</sup> En los cánceres, la degradación de la MEC y de la membrana basal

está dada por la acción de proteasas tales como metaloproteasas (MMP), catepsinas (Cat), activadores de plasminógeno (tisular [tPA] y tipo uroquinasa [uPA]) y enzimas con dominios múltiples (ADAM [*a disintegrin and metalloproteases*] y ADAMT [*a disintegrin and metalloproteases with thrombospondin type-1 modules*]).<sup>40</sup> Sin embargo, no solo degradan componentes de la MEC; son también moléculas de señalización que modulan a otras y en conjunto forman cascadas proteolíticas, circuitos y rutas dinámicas; también definen parte del potencial maligno y son moduladas por factores de crecimiento, citocinas y otras moléculas.<sup>41</sup> Además de ser importantes en condiciones patológicas, lo son en procesos fisiológicos (embriogénesis, desarrollo de la glándula mamaria, cicatrización, etcétera)<sup>12,42</sup> (Figura 1).

## Las proteasas en la progresión neoplásica

Como resultado del avance científico-tecnológico, particularmente en proteómica, los investigadores han centrado su atención en la búsqueda de marcadores tumorales que definan de manera más específica a las neoplasias. Aunque se ha aceptado a las proteínas como marcadores tumorales, el marcador ideal debe ser específico para cada neoplasia y detectarse fácilmente en el organismo enfermo (pero no en una persona sana), más aún, conviene que esto último sea en etapas iniciales o antes de que la enfermedad sea evidente. Las proteasas han sido propuestas para este fin.<sup>43</sup>

Las MMP es el grupo más estudiado.<sup>44-46</sup> En el cáncer tienen un papel indispensable en la permeabilización de la membrana basal y subsecuente incremento en el potencial maligno, evento relacionado con mayor probabilidad de metástasis.<sup>47</sup> Las MMP son una familia de más de 20 endopeptidasas que requieren cinc para su actividad. Históricamente se han dividido en colagenasas, gelatinasas, estromelinas y matrilisinas (Cuadro I), según su actividad en la degradación de componentes específicos de la MEC. Actualmente se prefiere clasificarlas conforme a su estructura, reconociéndose ocho clases: cinco de matriz y tres que se insertan en membrana celular MT-MMP (*membrane type-matrix metallo proteinases*).<sup>48</sup> Las MMP degradan prácticamente todos los componentes de la MEC, aunque actualmente se considera que su participación en la regulación de la homeostasis del microambiente es más amplia. Mediante el uso de técnicas moleculares, como la espectrometría de masas, se han identificado múltiples sustratos que incluyen factores de crecimiento, receptores de muerte celular, citocinas, quimiocinas, cistatina-C, galectina, proteínas de choque térmico, procolágena; factores angiogénicos: VEGF (*vascular endothelial growth factor*),  $\beta$ FGF (*beta-fibroblast growth factor*), HGF (*hepatocyte growth factor*), angiogenina; moléculas antiangiogénicas: endostatina, angiostatina, tumstatina; así como moléculas encriptadas de la MEC: factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas y otras moléculas bioactivas.<sup>49</sup> La mayoría de las MMP permanece como proenzima y llega a activarse por diversos mecanismos que incluyen la acción autocatalítica y de otras proteasas, creando cascadas de activación.<sup>50</sup>

**Cuadro I.** Metaloproteasas y sustratos<sup>48,49</sup>

Nombre	Tipo	Sustratos
Colagenasa-1 (colagenasa intersticial)	MMP1	Pro1L-1 $\beta$ , MCP1,-2,-3, $\alpha$ 2-macroglobulina, DF1, proTNF $\alpha$ , L-selectina, $\alpha$ 1-antiquimiotripsina, IGFBP2,-3,-5, perlecan, inhibidor de proteasa- $\alpha$ 1, colágena I, II, III, VII, VIII y X, gelatina, agregan, hialuronasa, tenastina C
Gelatinasa A (gelatinasa de 72 kDa)	MMP2	Pro1L-1 $\beta$ , SDF1, MCP3, $\alpha$ 2-macroglobulina, endotelina-1, proTNF $\alpha$ , FGFR1, decorina, KiSS1/metastina, proTGF $\beta$ , IGFBP3,-5, inhibidor de proteasa- $\alpha$ 1
Estromelisinina-1	MMP3	Pro1L-1 $\beta$ , IGFBP3, Perlecan, caderina-E, proTNF $\alpha$ , SDF1, decorina, selectina-L, plasminógeno, proHB-EGF, MCP1,-2,-3,-4, endostatina, antitrombina III, $\alpha$ 2-macroglobulina, $\alpha$ 1-antiquimiotripsina, inhibidor de proteasa- $\alpha$ 1
Matrilisinina	MMP7	ProTNF $\alpha$ , FasL, decorina, $\alpha$ 1-proteinase inhibitor, prodefensina- $\alpha$ , caderina-E, endostatina, integrina- $\beta$ 4, proHB-EGF, plasminogen, sindecan, $\alpha$ 2-macroglobulina
Colagenasa-2 (colagenasa de neutrófilos)	MMP8	ProTNF $\alpha$ , IP10, LIX, $\alpha$ 2-macroglobulina, IGFBP, MIG, selectina-L, $\alpha$ 2-antiplasmina, MCP1, inhibidor de proteasa- $\alpha$ 1, colágena I, II, III, V, VIII y X
Gelatinasa B (gelatinasa de 92 kDa)	MMP9	Pro1L-1 $\beta$ , proTNF $\alpha$ , IP10, FGFR1, CTAP-III, endostatina, ENA-78, proIL8, GCP2, GRO $\alpha$ , IFN $\beta$ , IL2R $\alpha$ , proTGF $\beta$ , MIG, SDF1, KiSS1/metastina, t tumstatina, $\alpha$ 2-macroglobulina, plasminógeno, inhibidor de proteasa- $\alpha$ 1, colágena IV, V, VII, X y XIV, gelatina
Estromelisinina-2	MMP10	Colágena III, IV y V, caseína, gelatina, agregan, elastina, MMP1, MMP8, proteína de unión a proteoglicanos,
Estromelisinina-3	MMP11	IGFBP1, inhibidor de proteasa- $\alpha$ 1, $\alpha$ 2-macroglobulin, $\alpha$ 1-antitripsina, $\alpha$ 1-AT, $\alpha$ 2M, caseína, laminina, fibronectina, gelatina, colágena IV, transferrina carboximetilada, GST-TNF, MBP
Metaloelastasa (elastasa de macrófagos)	MMP12	ProTNF $\alpha$ , plasminógeno, inhibidor de proteasa- $\alpha$ 1, endostatina, colágena IV, gelatina, elastina, caseína, fibronectina, vitronectina, laminina, entactina, fibrina, proteoglicano, fibrinógeno, fibrina, plasminógeno
Colagenasa-3	MMP13	ProTNF $\alpha$ , endostatina, $\alpha$ 1-antiquimiotripsina, MCP3, $\alpha$ 2-macroglobulina, SDF1, colágena I, II, III, IV, IX, X y XIV, gelatina, PAI1, agregan, perlecan, tenastina C, fibronectina, osteonectina, MM9
MT1-MMP	MMP14	ProTNF $\alpha$ , SDF1, transglutaminasa tisular, $\alpha$ 2-macroglobulina, integrina $\alpha$ v $\beta$ 3, MCP3, Sindecan, KiSS1/metastina, CD44, inhibidor de proteasa- $\alpha$ 1, colágena I, II y III, gelatina, caseína, fibronectina, laminina, vitronectina, tenastina C, entactina
MT2-MMP	MMP15	ProTNF $\alpha$ , transglutaminasa tisular, fibronectina, tenastina C, laminina, agregan, perlecan, GST-TNF, MMP2
MT3-MMP	MMP16	ProTNF $\alpha$ , transglutaminasa tisular, sindecan, KiSS1/metastina, colágena III, gelatina, caseína, fibronectina, MMP2
MT4-MMP	MMP17	ProTNF $\alpha$
MT5-MMP	MMP24	KiSS1/metastina
MT6-MMP (leucolisina)	MMP25	Inhibidor de proteasa- $\alpha$ 1
Matrilisinina-2 (endometasa)	MMP26	IGFBP1, inhibidor de proteasa- $\alpha$ 1

EGF=epidermal growth factor, MT-MMP=metaloproteasa de membrana, TGF=transforming growth factor.

La forma más común de inactivación de las MMP es por acción de sus inhibidores específicos o TIMP (*tissue inhibitors of metalloproteinases*), de los cuales se han reconocido cuatro tipos (del 1 al 4). El balance MMP-TIMP determina parcialmente la capacidad degradativa de la célula maligna.<sup>51,52</sup> En los carcinomas mamario, de vejiga urinaria, pancreático, colorrectal, pulmonar, gliomas, epidermoide, cervicouterino, melanomas y linfomas, se encontró asociación positiva entre expresión aumentada de MMP (tanto en el tumor primario como en las metástasis) y otros parámetros de progresión tumoral, como bajo grado de diferenciación,

alta invasividad, pronóstico pobre, metástasis y sobrevida corta.<sup>19</sup>

En otros estudios, niveles plasmáticos elevados de gelatinas (MMP2 y MMP9) se correlacionaron con mayor incidencia de metástasis, por lo que se les consideró de valor pronóstico.<sup>52-54</sup> En modelos de metástasis espontáneas de carcinoma mamario, niveles plasmáticos y séricos aumentados de MMP, se asociaron positivamente con el desarrollo y extensión de metástasis pulmonares y ganglionares en los animales de experimentación,<sup>55</sup> mientras que en estudios clínicos en pacientes afectados con carcinoma pulmonar,

Jumper y colaboradores informaron como incierta la acción de las MMP en los estadios avanzados de dicho carcinoma, debido a que estas proteasas se encontraron en su mayoría como zimógenos o asociadas a TIMP y  $\alpha$ 2-macroglobulina.<sup>56</sup> Otra investigación demostró que la sobreexpresión de MMP individuales se acompaña de un incremento en la expresión de TIMP y se asoció con mayor agresividad y capacidad metastásica de diversas neoplasias.<sup>57</sup> Sin embargo, informes recientes señalan como dudosa la acción de algunas MMP en diversas neoplasias, con resultados incluso contradictorios.<sup>58-60</sup>

Las Cat son el segundo grupo de enzimas más estudiado en el cáncer. Investigaciones de la década de 1970 evidenciaron su participación en los procesos de invasión y metástasis.<sup>61,62</sup> Actualmente han resurgido junto con sus inhibidores, como componentes importantes de la progresión neoplásica. Además de degradar la MEC, participan en procesos especializados como escisión de prodominios y activación de factores de crecimiento y citocinas. La familia de las Cat comprende 11 miembros: B, C, F, H, K, L, O, S, V, W y X, que conservan un sitio activo compuesto por residuos de cisteína, histidina y asparagina. Son sintetizadas como proenzimas y se activan en el medio ácido intralisosomal (por lo que han sido llamadas enzimas ácidas), en donde son importantes para la homeostasia intracelular, incluyendo el reciclado y la degradación proteica. Participan en procesos fisiológicos como la organogénesis cardíaca, cerebral y cutánea, la reabsorción ósea y la presentación de antígenos; al igual que en procesos patológicos como la osteoporosis, la artritis y, particularmente, el cáncer. Su expresión y actividad han sido relacionadas positivamente con la progresión neoplásica *in vitro* e *in vivo*, siendo consideradas moléculas de valor pronóstico.<sup>63</sup>

Las Cat B y L son dependientes de cisteína, mientras que la D y la E lo son de aspartato; han sido las más estudiadas en el cáncer, aunque recientemente, también se ha reconocido la participación de Cat-K en el proceso metastásico.<sup>64</sup> La Cat-L, reconocida por su acción lisosomal, participa en otros procesos celulares, como degradación proteica, morfogénesis del folículo piloso, diferenciación epitelial y generación de epítipes antigénicos.<sup>65</sup> Goulet y colaboradores describieron una isoforma de dicha proteasa, la cual escinde un factor de transcripción CDP/Cux, acelerando el paso hacia la fase S del ciclo celular. En células transformadas con el oncogen Ras, se encontró también incremento en los niveles de la Cat-L y en el procesamiento de los genes CDP/Cux; mediante el uso de anticuerpos anti Cat-L se bloqueó la progresión hacia la fase S del ciclo celular, por ende, la proliferación celular; mientras que con un inhibidor no permeable de Cat-L no se presentó cambio, confirmándose su acción intranuclear.<sup>66</sup> Waltz y su grupo encontraron efecto negativo de Cat-L en la progresión neoplásica. En estudios en queratinocitos murinos sobreexpresaron la urpina (serpina B13, proteína de 44 kDa expresada por los queratinocitos); observaron que hubo resistencia a la apoptosis inducida por UV. Interesantemente, en un modelo murino de carcinogénesis química se presentó susceptibilidad aumentada para el desarrollo de cáncer cutáneo. Otros estudios con microarreglos sobreexpresaron genes relacio-

nados con presentación antigénica y angiogénesis;<sup>65</sup> en líneas celulares y en diversas neoplasias (carcinomas papilar de tiroides, renal, testicular, pulmonar, mamario, ovárico, colorrectal y de vejiga urinaria), se asociaron niveles aumentados de Cat-L y de su mRNA con potencial maligno mayor.<sup>67-69</sup> Svatek y colaboradores asociaron positivamente niveles urinarios aumentados de Cat-L con estados invasivos de cáncer de vejiga urinaria y menor supervivencia de los pacientes, por lo que se le consideró un predictor de malignidad, situación que no se presentó para Cat-B, aunque las bases estadísticas del estudio carecen de solidez.<sup>70</sup>

Cat-B es una hidrolasa lisosomal con actividad endopeptidasa, aunque se le ha encontrado en la membrana celular de algunas neoplasias e incluso en líneas celulares;<sup>61,62</sup> junto con Cat-L degrada prácticamente todos los componentes de la MEC; también activa al pro-uPA y a su receptor, participando en la generación de la cascada proteolítica.<sup>71-74</sup> Se han asociado niveles séricos aumentados de Cat-B con la progresión del cáncer cervicouterino; también se ha encontrado incremento en su actividad y en los niveles del mRNA en las primeras etapas del cáncer cervicouterino y en el tejido cervical normal, así como en otros cánceres;<sup>75</sup> al igual que en líneas celulares de cáncer colorrectal.<sup>76</sup> Sitabkhan y Frankfater, en su estudio en modelo murino, describieron que Cat-B contribuye a la invasividad de la línea celular de melanoma, B16 (de alta invasividad), incrementando de seis a ocho veces respecto a la línea celular B16F1 (poco metastásica), la expresión del mRNA y a actividad de esta proteasa, señalando como responsable de este efecto al factor de transcripción Sp1, el cual actúa sobre la región promotora del gen.<sup>77</sup>

La Cat-D es también una hidrolasa lisosomal importante en el desarrollo neoplásico,<sup>78</sup> con actividad mitogénica sobre células de adenocarcinoma mamario dependiente de estrógenos<sup>79</sup> y de carcinoma endometrial,<sup>80</sup> considerándosele también de valor pronóstico en el carcinoma cervicouterino.<sup>81</sup> Se ha correlacionado niveles aumentados de Cat-D con potencial maligno mayor en carcinomas cervicouterino y mamario;<sup>81,82</sup> este mismo hallazgo se presentó en líneas celulares de cáncer mamario.<sup>83</sup> En modelos animales se correlacionó con aumento de los niveles enzimáticos con mayor agresividad tumoral y mayor número de metástasis.<sup>84,85</sup> Merseburger y colaboradores correlacionaron niveles de Cat-D en pacientes con carcinoma renal, con el grado histológico, sin encontrar significancia estadística ni importancia clínica.<sup>86</sup> Actualmente sigue en duda su acción en el desarrollo neoplásico.

Cat-E es una aspartilproteasa intracelular implicada tanto en procesos fisiológicos como en patológicos *in vitro*. Su función *in vivo* no se conoce del todo. Es expresada principalmente por macrófagos y sus sustratos no han sido identificados con claridad, por lo que su participación en procesos celulares normales es incierta. Kawakubo y colaboradores demostraron que Cat-E detiene el crecimiento y promueve la apoptosis de líneas celulares de cáncer de próstata a través de la interacción con TRAIL, sin afectar células normales, por lo que se le consideró con acción antitumoral. En murinos transplantados con células de melanoma humano y en ratones deficientes de Cat-E, se

encontró que esta proteasa desempeña un papel sustancial en la defensa del huésped contra la célula tumoral a través de apoptosis dependiente de TRAIL, así como en la citotoxicidad mediada por macrófagos asociados a la neoplasia.<sup>87</sup> Shin y colaboradores encontraron que Cat-E genera endostatina por fragmentación de colágena XVIII en medio ácido, además de interleucina 12. Ratones heterotrasplantados con la línea celular de cáncer de próstata ALVA101 presentaron menor crecimiento tumoral y mayor actividad de macrófagos asociados al tumor, inducida por Cat-E; y por ELISA se encontró que la expresión de Cat-E detiene el crecimiento tumoral por inhibición de la angiogénesis e incremento de la respuesta inmune.<sup>88</sup>

Podgorski y colaboradores hallaron que Cat-K desempeña un papel importante en el desarrollo de metástasis óseas de los cánceres prostático y mamario a través de la activación del VEGF y reclutamiento de macrófagos y adipocitos, con aumento en la actividad osteoclástica.<sup>89</sup> Le Gall y su grupo corroboraron lo anterior en ratones heterotrasplantados con la línea celular BT474 de cáncer mamario, tratados mediante un inhibidor de Cat-K, los cuales presentaron lesiones óseas 79% más pequeñas que el grupo control. En investigaciones en ratones trasplantados con líneas de cáncer mamario B01 y B02 tratados con la combinación del inhibidor de Cat-K y de osteoclastos (ácido zoledrónico), se encontró que el inhibidor de Cat-K solo no bloqueó el crecimiento tumoral en el modelo heterotransplantado con la línea B01, pero la masa tumoral se redujo en 62%.<sup>90</sup>

Husmann y colaboradores detectaron disminución en la expresión de Cat-B y H e incremento de Cat-D, K y L en la línea celular LM5 (con capacidad metastásica alta) en comparación con SAOS-2 (poco metastásica). La inmunohistoquímica de osteosarcomas de bajo grado y niveles bajos de Cat-K fueron relacionados con mejor pronóstico en comparación con los de expresión enzimática alta, por lo que se le consideró de valor pronóstico.<sup>64</sup> De las Cat H y S se ha informado acción positiva y negativa en ciertas neoplasias.<sup>91,92</sup> Su localización en la célula neoplásica es en la superficie, por lo que su excreción y activación en el medio extracelular se ve favorecida por la acidez; mientras que en células normales es generalmente lisosomal,<sup>93</sup> hallazgos que han contribuido al diseño de pequeñas moléculas anti-neoplásicas, aunque sin obtener efecto terapéutico óptimo, probablemente por la acción dual de las proteasas.<sup>63</sup>

Las Cat se regulan a través de inhibidores endógenos pertenecientes a la familia de las cistinas (estefinas, cistatinas y cinógenos),<sup>94</sup> bloqueándolas por unión no covalente al sitio activo, siendo el desbalance proteasa/inhibidor lo que determina en parte la progresión neoplásica. Se ha encontrado correlación inversa entre inhibidores y agresividad en algunas neoplasias,<sup>95-97</sup> aunque estos hallazgos son contradictorios en otras.<sup>98</sup>

Las serinoproteasas son el tercer grupo más estudiado en el cáncer. Son también moléculas de señalización que participan en diversos procesos fisiológicos vía PAR (*proteases-activator receptors*, moléculas implicadas en la motilidad leucocitaria, en la producción de citocinas y en la expresión de moléculas de adhesión).<sup>99</sup> Se han relacionado

con enteropatías, enfermedades neuroinflamatorias y neurodegenerativas así como con procesos alérgicos, incluyendo inflamación de vía aérea. A esta familia pertenecen los activadores del plasminógeno tisular (tPA) y el tipo uroquinasa (uPA), productos de diferentes genes; degradan al plasminógeno en su forma activa, la plasmina, cuyos sustratos son fibrina, fibronectina, colágena IV, vitronectina, laminina, MMP2 y MMP9, además de proactivadores del plasminógeno, generando cascadas proteolíticas.<sup>100-103</sup> En diversas patologías, incluyendo el cáncer y procesos asociados como la adhesión y la migración celular, el uPA y su receptor (uPA-R) degradan componentes de la MEC, promueven la angiogénesis estimulando la proliferación endotelial<sup>104</sup> y participan en diversas condiciones fisiológicas como remodelación tisular y cicatrización; contribuyen también en la disolución de coágulos y el mantenimiento de la homeostasia vascular. El tPA es expresado principalmente durante el desarrollo cerebral, interviniendo en la migración neuronal;<sup>105-108</sup> según ciertos autores, su papel en el cáncer es controversial e irrelevante.<sup>109,110</sup> Li y Cozzi informaron niveles aumentados de uPA y su receptor en el cáncer prostático, pero no en tejido prostático normal ni en lesiones benignas, por lo que se le consideró un marcador tumoral de valor pronóstico.<sup>111</sup> En el cáncer esofágico, Shiomi y colaboradores señalan que esta serinoproteasa se encuentra en el borde tumoral pero no en las células estromales normales;<sup>112</sup> mientras que otros investigadores indican que la mayoría de las células del organismo expresa receptores de superficie tanto para uPA como para tPA.<sup>113</sup> El uPA tiene otras funciones relacionadas con la respuesta celular a infecciones virales y bacterianas, incidiendo en el control de la apoptosis y protegiendo a las células normales de las micobacterias, constituyendo junto con su receptor, un sistema asociado a mayor potencial metastásico de los carcinomas esofágico, colorrectal, pulmonar de células pequeñas, pancreático, mamario, mesotelioma, etcétera.<sup>114</sup>

PAI1, PAI2, PAI3 (*plasminogen activator inhibitors 1, 2 y 3*) y PN (nexina) constituyen el sistema de inhibición de los activadores del plasminógeno, inhibiendo tanto a la molécula libre como a la unida a su receptor. Con excepción de PAI1 y PAI2, la actividad de PAI es poco clara. Investigadores han demostrado que PAI1 es el principal regulador del sistema uPA-uPA-R y es secretado por células neoplásicas, principalmente en los carcinomas de colon, de mama y en algunas neoplasias experimentales.<sup>104</sup> Otros investigadores informaron niveles aumentados tanto de la proteína del uPA como del mensajero en el estroma tumoral, pero no en el tejido normal; así como variación en la localización de uPA, uPA-R y PAI1, dependiendo del modelo en estudio.<sup>115,116</sup> También se ha demostrado que PAI1 inhibe a tPA por unión no covalente. En investigaciones clínicas en pacientes con carcinomas gástrico, colorrectal y de vejiga urinaria, se encontraron niveles aumentados de uPA y PA1, por lo que fueron consideradas marcadores de daño celular;<sup>117-119</sup> en tumores sólidos se asoció niveles aumentados de uPA y PAI con pronóstico pobre. Biermann y colaboradores encontraron niveles aumentados de uPA y PAI1 en cánceres mamaros con receptores estrogénicos positivos y ganglios linfáticos negativos.<sup>120</sup> PAI2 expresado en tumores; la placenta,

monocitos/macrófagos y queratinocitos también lo expresan regulado a su vez por diversos mecanismos celulares y moleculares. Se han informado niveles plasmáticos aumentados de PAI2 en extractos celulares de pacientes con leucemia y carcinomas endometrial, ovárico, gástrico, pancreático y prostático, y en el neuroblastoma, siendo considerada con acción antitumoral.<sup>104,115,117</sup>

Las ADAM son una familia de glicoproteínas transmembranales tipo 1 con dominios de MMP y de desintegrinas, implicadas en la fusión e interacción célula-célula, en la proteólisis de membrana celular, así como en la escisión de prodominios de otras proteasas. En condiciones fisiológicas y patológicas, incluyendo al cáncer, contribuyen en la generación de cascadas proteolíticas.<sup>121</sup> Valkovskaya y colaboradores encontraron por inmunohistoquímica, correlación positiva entre sobreexpresión de ADAM8 e invasividad, con reducción de la sobrevida de pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático, y fue considerada posible blanco terapéutico.<sup>122</sup> Estos resultados fueron confirmados mediante RT-PCR, espectrometría de masas y ensayos de silenciamiento con RNA antisentido.<sup>123,124</sup> En microarreglos de cADN de tumores humanos, se encontró sobreexpresión de ADAM15 en estados avanzados de cáncer prostático, mientras que disminuyeron al regularse negativamente su acción en líneas celulares del mismo cáncer, la migración, la adhesión celular, y la escisión de N-cadherina en la superficie celular. Otro estudio informó reducción en la expresión de integrina  $\alpha V$  y de CD44 (proteínas relacionadas con metástasis), tal como sucedió en ratones SCID inyectados con línea de cáncer de próstata PC13, correlacionando la pérdida de ADAM15 con la atenuación de las metástasis óseas.<sup>125</sup>

La familia de las ADAMT incluye 19 enzimas relacionadas con las MMP y las ADAM; son de estructura compleja y de actividad autocatalítica. Generan fragmentos amino y carboxilo terminal y un dominio de trombospondina.<sup>126</sup> Fisiológicamente se les ha relacionado con maduración de colágena, organogénesis, angiogénesis, reproducción e inflamación; y la deficiencia y sobreexpresión de algunas de éstas con diversas enfermedades, incluyendo al cáncer, informándose nuevas funciones de algunas de ellas. Llamazares y colaboradores encontraron que ADAMT12 previene el efecto tumorigénico causado por el factor de crecimiento derivado de hepatocitos, por bloqueo de la vía Ras-MAPK, por acción de su dominio de trombospondina; encontrándose también que ADAMT12 proveniente de células del endotelio bovino, bloquea la habilidad de éstas últimas para formar túbulos por estimulación del VEGF. Adicionalmente, tumores inducidos en ratones SCID con la línea celular A549, sobreexpresaron ADAMT12 y presentaron reducción del crecimiento tumoral, por lo que se consideró una proteasa con acción antitumoral.<sup>127</sup>

## Proteasas, angiogénesis y progresión neoplásica

Folkman describió a la angiogénesis como “la formación de nuevos vasos a partir de los ya existentes”;<sup>128</sup> pero el origen

de los neovasos tumorales continúa siendo objeto de intensas investigaciones.<sup>129,130</sup> Si bien la angiogénesis depende de la proliferación y migración endotelial, evidencias recientes han demostrado la movilización e incorporación funcional de células endoteliales progenitoras (CEP).<sup>131-134</sup> Lyden y colaboradores señalaron que precursores endoteliales plasmáticos y células hematopoyéticas promueven en conjunto la angiogénesis, evidencia constatada en murinos en los cuales se restauró la angiogénesis y el crecimiento tumoral mediante el trasplante de médula ósea rica en precursores hematopoyéticos.<sup>135</sup> Reyes y colaboradores encontraron mayor potencial angiogénico en células endoteliales derivadas de células progenitoras totipotenciales CD133+ (MAPC), las cuales influyen en el desarrollo de tumores espontáneos y derivados de heterotransplantes en ratones SCID.<sup>136</sup> Las CEP, además de provenir de médula ósea, tienen alta capacidad proliferativa y otras características distintivas.<sup>137</sup> Las endoteliales son maduras, diferenciadas, con poco potencial proliferativo, entran en circulación cuando hay daño traumático vascular y contribuyen en la neoangiogénesis en menor escala que las CEP. En murinos se ha observado inhibición del crecimiento tumoral con diversos fármacos antiangiogénicos, aunque en humanos no se ha encontrado el mismo efecto, quizá porque la angiogénesis es regulada por un grupo más complejo de moléculas, como VEGF, FGF (*fibroblast growth factor*), TGF (*transforming growth factor*) y PDGF (*platelet derived growth factor*), que inciden sobre células con características especializadas todavía no reconocidas, así como por receptores de membrana presentes en la célula tumoral, estromal o endotelial.<sup>138,139</sup>

La angiogénesis puede describirse como una secuencia de eventos ocurridos en el endotelio en los que se requiere la acción proteolítica, como son activación, migración, proliferación, fusión y formación de tubos capilares, formación membrana basal vascular y reclutamiento de pericitos.<sup>140</sup> El desarrollo de un sistema vascular es también un suceso temprano en la etapa embrionaria y muchos de sus eventos se recapitulan en la edad adulta de manera fisiológica y en ciertas patologías, tales como cicatrización y cáncer, reactivándose también rutas y sistemas de señalización como VEGF/VEGF-R (*vascular endothelial growth factor/receptor*), angiopoyetina/Tie, PDGF, TGF, efrina-semaforina, netrinas y nocht.<sup>141</sup> La transformación maligna demanda un ambiente fértil que propicie la formación de un tejido con características invasivas y metastásicas.<sup>7,142</sup> Se sabe que la masa tumoral no crecería más de 1 mm de diámetro si careciera de vasos sanguíneos;<sup>143</sup> la vascularidad es importante para el desarrollo neoplásico. En estudios clínicos se encontró relación positiva entre densidad vascular y la progresión tumoral.<sup>138-144</sup> Los neovasos no son del todo funcionales, por lo que es frecuente observar áreas de necrosis, sobre todo cuando el crecimiento es rápido o el tumor es de grandes dimensiones. El tamaño del tumor depende también de factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas y proteasas.<sup>145</sup> Fang y colaboradores señalaron a la MMP2 como un requerimiento para el “switch angiogénico”;<sup>146</sup> mientras que Zijlstra y su grupo resaltaron la importancia de MMP13 para la promoción angiogénica;<sup>147</sup> aunque

también se ha informado la acción de otras proteasas,<sup>148</sup> así como de los TIMP.<sup>149</sup> Desde 1971, Folkman señaló "al bloqueo de la angiogénesis como una estrategia terapéutica contra cáncer",<sup>150</sup> concepto que continúa vigente,<sup>151</sup> aunque con interrogantes respecto al uso de los fármacos con acción antiangiogénica: ¿cómo lograr la mejor combinación farmacológica?, ¿es posible combinarlos con quimioterapéuticos y otros agentes biológicos?, ¿cómo seleccionar a los pacientes que responderán al tratamiento? Por lo que es fundamental el entendimiento de las rutas moleculares que median la angiogénesis tumoral.<sup>152</sup>

## Acción antitumoral de las proteasas

El conocimiento de la acción proteolítica ha permitido el desarrollo de fármacos inhibidores, identificándose agentes citostáticos y antiangiogénicos (aunque sin obtener el efecto ideal),<sup>153,154,63</sup> y ha permitido ampliar el concepto de las proteasas en la progresión neoplásica,<sup>155</sup> encontrándose además acción antitumoral en algunas de ellas, lo que ha revolucionado el concepto convencionalmente aceptado sobre estas enzimas y, apoya el concepto nuevo de su papel paradójico en el cáncer.<sup>12</sup> En algunos estudios no hubo relación entre ciertas proteasas y la progresión de los carcinomas mamario, pulmonar, ovárico, epidermoide y del glioblastoma.<sup>19</sup> En otros disminuyó MMP8 y MMP3 en células metastásicas de carcinoma mamario; y en un modelo murino fue mayor la susceptibilidad para el desarrollo de tumores cutáneos, en ausencia de dichas proteasas.<sup>156</sup> También se han observado resultados controversiales para MMP12 y MMP 26 según el modelo estudiado y del estadio de la enfermedad. En otras originalmente reconocidas por su acción protumoral, se ha informado efecto opuesto en ciertas circunstancias, tal sucede con MMP3, MMP9, MMP11 y MMP19.<sup>157</sup> Balbin y colaboradores identificaron que la pérdida de MMP8 incrementa la susceptibilidad para el desarrollo de cáncer cutáneo murino, indicando su acción antitumoral; contrariamente al trasplantar médula ósea rica en neutrófilos (fuente principal de MMP8), el crecimiento tumoral disminuyó al restaurarse la acción de esta proteasa. También se encontraron anomalías en la respuesta inflamatoria inducida por carcinógenos, propiciando un mejor medio para el desarrollo neoplásico.<sup>158</sup>

En líneas celulares de carcinoma mamario de bajo potencial metastásico, Montel y colaboradores identificaron que la regulación a la baja de MMP8 conlleva al incremento en el potencial metastásico de dichas células, mientras que la sobreexpresión en células con potencial metastásico alto trae consigo disminución de este último.<sup>159</sup> Gorrin y su grupo señalaron que la expresión de MMP12 reduce el tamaño tumoral en un modelo murino de melanoma, debido quizá a su acción antiangiogénica,<sup>160</sup> hallazgo corroborado por Dong,<sup>161</sup> quien informó que la acción antitumoral de esta proteasa, pudiera deberse a la generación de angiostatina. Posteriormente, Gorrin-Rivas y colaboradores corroboraron dicha actividad.<sup>162</sup> En otros estudios se encontró actividad protectora de MMP12 en neoplasias pulmonares,<sup>163</sup> así

como para el desarrollo de metástasis pulmonares espontáneas e inducidas experimentalmente.<sup>164</sup> Otros estudios han asociado la expresión de MMP12 con sobrevida mayor en pacientes con carcinomas hepatocelular y de colon.<sup>161-166</sup> Ahora se conoce que el efecto protector de la MMP12 varía dependiendo del tipo de neoplasia y de la fuente celular de la cual provenga. Kerkelä y colaboradores informaron mayor sobrevida de los pacientes cuando MMP12 es secretada por macrófagos del estroma normal, sucediendo lo contrario cuando era secretada por macrófagos asociados al tumor.<sup>167</sup>

Zhang y su grupo informaron hallazgos similares para MMP3 al correlacionar la presencia de la enzima con estados tumorales invasivos de cáncer mamario y mal pronóstico, cuando las células tumorales eran la fuente de esta proteasa, pero no cuando provenía de células del estroma.<sup>168</sup> También se ha informado la acción antitumoral de MMP26 en el carcinoma mamario dependiente de estrógenos, lo que podría estar dado por la acción reguladora de estas hormonas.<sup>169</sup> La MMP26, secretada por macrófagos y polimorfonucleares, es importante para la respuesta inflamatoria antitumoral,<sup>170</sup> mientras que MMP3 es reconocida por su acción protumoral,<sup>171</sup> McCawley y su grupo encontraron acción antitumoral en el cáncer cutáneo,<sup>172</sup> lo que condujo a su estudio en ratones con tumores mamarios desarrollados por la exposición al carcinógeno DMBA (7,12-dimetilbenz(a)antraceno). Al sobreexpresar la enzima, hubo reducción importante del tamaño tumoral y aumento de la apoptosis de células transformadas; mientras que en ratones *Mmp3*<sup>-/-</sup> se presentó mayor crecimiento tumoral y menor diferenciación histológica respecto al grupo control.<sup>173</sup> De igual forma, en ratones *Mmp9*<sup>-/-</sup> existió mayor crecimiento tumoral y mayor agresividad de ciertos carcinomas, sugiriendo el efecto antitumoral de esta proteasa.

En estudios clínicos también se asoció sobreexpresión de MMP9 y mejor pronóstico en pacientes con cáncer mamario y ganglios linfáticos negativos, con correlación inversa entre presencia de la proteasa y metástasis hepáticas en pacientes con cáncer colorrectal.<sup>174,175</sup> Pozzi y Hamao informaron que la acción antitumoral de MMP9 pudiera estar dada por la generación de angiostatina y tumstatina.<sup>176,177</sup> Andarawewa encontró efecto dual en MMP11: promoviendo el crecimiento del tumor primario y disminuyendo las metástasis.<sup>178</sup> Pendás, por su parte, informa menor susceptibilidad para el desarrollo de tumores cutáneos en ratones *Mmp-19*<sup>-/-</sup> en un modelo de cáncer inducido químicamente,<sup>179</sup> mientras que Jost, que el efecto antitumoral de MMP19 está dado por su acción antiangiogénica en los primeros estadios de la enfermedad.<sup>180</sup>

De las ADAMT también se ha identificado efecto paradójico en diversas neoplasias. ADAMT1 inhibe la angiogénesis y reduce el crecimiento tumoral y la formación de metástasis de ciertos tumores,<sup>181,182</sup> debido quizá a la acción de productos de escisión con acción antimetastásica generados a partir de componentes de la MEC;<sup>183</sup> resultados avalados por otros investigadores quienes encontraron que su efecto antitumoral se debe a la formación de trombospondina y al secuestro del VEGF.<sup>184,185</sup> También se ha informado mecanismos de hipermetilación del promotor del gen de diversas ADAMT (1, 8, 9,

15 y 18), con actividad antiangiogénica en los carcinomas mamario, colorrectal y pulmonar,<sup>186-190</sup> por lo que han sido propuestas como genes supresores de tumores; también se encontraron mutaciones en diversos cánceres.<sup>191-193</sup>

El efecto antitumoral de Cat-L ha sido informado por Walz y colaboradores en sus estudios en queratinocitos; la sobreexpresión de urpina y disminución de Cat-L aumentó la resistencia a la apoptosis tumoral e incrementó el desarrollo de tumores cutáneos.<sup>65</sup>

## Conclusiones

A pesar del conocimiento científico-tecnológico y del amplio conocimiento respecto a los eventos relacionados con la progresión neoplásica, todavía no se tienen los elementos suficientes para el entendimiento de esta enfermedad y, por consiguiente, de su erradicación. Se sabe poco acerca de la proteómica del cáncer y continúa la búsqueda del marcador pronóstico y predictivo ideal, así como del blanco terapéutico clave que, a decir verdad, es prácticamente imposible si consideramos que la complejidad del cáncer va más allá que el entendimiento de una sola molécula, porque el cáncer es una enfermedad en la cual interactúan numerosos elementos, cuyo resultado final es particular para cada tipo y subtipo de neoplasia.

Centrándonos en el estudio de las proteasas, podemos decir que no solo se trata de enzimas que degradan componentes de la matriz extracelular; son también moléculas de señalización y moduladores específicos de otras moléculas de señalización, así como de sus rutas relacionadas, actividad adicional a su papel degradativo. Las proteasas no actúan solas, forman cascadas, circuitos e incluso rutas moleculares; están interconectadas de manera dinámica para formar una red de señalización, que resulta en el potencial maligno de la neoplasia, el cual a su vez se encuentra modulado por factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, entre otros elementos, definiendo el potencial proteolítico celular o tisular en condiciones específicas. Es importante considerar que el entendimiento de esa red de señalización y de su perturbación en el cáncer, nos ayudará a desarrollar nuevas estrategias para el tratamiento de esta enfermedad.

## Referencias

1. Woodward J, Holen I, Coleman R, Buttler D. The roles of proteolytic enzymes in the development of tumour-induced bone disease in breast and prostate cancer. *Bone* 2007;41:912-927.
2. Greenlee K, Werb Z, Kheradmand F. Matrix metalloproteinases in lung: multiple, multifarious, and multifaceted. *Physiol Rev* 2007;87:69-98.
3. Gaetje R, Holtrich U, Engels K, Kourtis K, Cikrit E, Kissler S, et al. Expression of membrane-type 5 matrix metalloproteinase in human endometrium and endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:567-573.
4. Chambers A, Groom A, MacDonald I. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2002;2:563-572.
5. Mareel M, Leroy A. Clinical, cellular and molecular aspects of cancer invasion. *Physiol Rev* 2003;83:337-376.
6. Weigelt B, Peterse J, van 't Veer L. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer* 2005;5:591-602.
7. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996;86:353-364.
8. Stacker S, Achen M, Jussila L, Baldwin M, Alitalo K. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Nat Rev Cancer* 2002;2:573-583.
9. Janes S, Watt F. New roles for integrins in squamous-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2006;6:175-183.
10. Reardon D, Wen P, Desjardins A, Batchelor T, Vredenburg J. Glioblastoma multiforme: an emerging paradigm of anti-VEGF therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:541-553.
11. Xie J. Molecular biology of basal and squamous cell carcinomas. *Adv Exp Med Biol* 2008;624:241-251.
12. López-Otin C, Overall C. Protease degradomics: a new challenge for proteomics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:509-519.
13. Atkinson J, Siller C, Gill J. Tumour endoproteases: the cutting edge of cancer drug delivery? *Br J Pharmacol* 2008;153:1344-1352.
14. Huber M, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. *Curr Opin Cell Biol* 2005;17:548-558.
15. Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003;3:362-374.
16. Comoglio P, Trusolino L. Invasive growth: from development to metastasis. *J Clin Invest* 2002;109:857-862.
17. Gotzmann J, Mikula M, Eger A, Schulte-Hermann R, Foisner R, Beug H, Mikulits W. Molecular aspects of epithelial cell plasticity: implications for local tumor invasion and metastasis. *Mutat Res* 2004;566:9-20.
18. Prindull G, Zipori D. Environmental guidance of normal and tumor cell plasticity: epithelial mesenchymal transitions as a paradigm. *Blood* 2004;103:2892-2899.
19. Deryugina E, Quigley J. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:9-34.
20. Steeg P. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nat Med* 2006;12:895-904.
21. Yamauchi K, Yang M, Jiang P, Yamamoto N, Xu M, Amoh Y, et al. Real-time in vivo dual-color imaging of intracapillary cancer cell and nucleus deformation and migration. *Cancer Res* 2005;65:4246-4252.
22. Overall C, Dean R. Degradomics: systems biology of the protease web. Pleiotropic roles of MMPs in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:69-75.
23. Sugino T, Yamaguchi T, Ogura G, Saito A, Hashimoto T, Hoshi N, et al. Morphological evidence for an invasion-independent metastasis pathway exists in multiple human cancers. *BMC Med* 2004;2:9.
24. Tsuji K, Yamauchi K, Yang M, Jiang P, Bouvet M, Endo H, et al. Dual-color imaging of nuclear-cytoplasmic dynamics, viability, and proliferation of cancer cells in the portal vein area. *Cancer Res* 2006;66:303-306.
25. Condeelis J, Segall J. Intravital imaging of cell movement in tumours. *Nat Rev Cancer* 2003;3:921-930.
26. Yamaguchi H, Wyckoff J, Condeelis J. Cell migration in tumors. *Curr Opin Cell Biol* 2005;17:559-564.
27. Wyckoff J, Jones J, Condeelis J, Segall J. A critical step in metastasis: in vivo analysis of intravasation at the primary tumor. *Cancer Res* 2000;60:2504-2511.
28. Brandt B, Heyder C, Gloria-Maercker E, Hatzmann W, Rötger A, Kemming D, et al. 3D-extravasation model — selection of highly motile and metastatic cancer cells. *Semin Cancer Biol* 2005;15:387-395.
29. Condeelis J, Singer R, Segall J. The great escape: when cancer cells hijack the genes for chemotaxis and motility. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005;21:695-718.
30. Bhowmick N, Neilson E, Moses H. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature* 2004;432:332-337.
31. Liang P, Hong J, Ubukata H, Liu G, Katano M, Motohashi G, et al. Myofibroblasts correlate with lymphatic microvessel density and lymph node metastasis in early-stage invasive colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 2005;25:2705-2712.
32. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol* 1992;3:65-71.
33. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2004;4:71-78.
34. Metcalfe D, Baram D, Mekori Y. Mast cells. *Physiol Rev* 1997;77:1033-1079.
35. Coussens L, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-867.
36. Mueller M, Fusenig N. Friends or foes - bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:839-849.
37. Liotta L, Rao C, Barsky S. Tumor invasion and the extracellular matrix. *Lab Invest* 1983;49:636-649.
38. Kleinman H, Jacob K. Invasion assays. *Curr Protoc Cell Biol* 2001;Chapter 12:Unit 12.2.
39. Jodele S, Blavier L, Yoon J, DeClerck Y. Modifying the soil to affect the seed: role of stromal-derived matrix metalloproteinases in cancer progression. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:35-43.
40. Arribas J, Bech-Serra J, Santiago-Josefat B. ADAMs, cell migration and cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:57-68.
41. Auf Dem Keller U, Doucet A, Overall C. Protease research in the era of systems biology. *Biol Chem* 2007;388:1159-1162.
42. Hincck L, and Silberstein G. Key stages in mammary gland development: The mammary end bud as a motile organ. *Breast Cancer Res* 2005;7:245-251.
43. Chatterjee S, Zetter B. Cancer biomarkers: knowing the present and predicting the future. *Future Oncol* 2005;1:37-50.

44. Björklund M, Koivunen E. Gelatinase-mediated migration and invasion of cancer cells. *Biochim Biophys Acta* 2005;1755:37-69.
45. Hofmann U, Houben R, Bröcker E, Becker J. Role of matrix metalloproteinases in melanoma cell invasion. *Biochimie* 2005;87:307-314.
46. Zucker S, Vacirca J. Role of matrix metalloproteinases (MMPs) in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004;23:101-117.
47. Fingleton B. Matrix metalloproteinases: roles in cancer and metastasis. *Front Biosci* 2006;11:479-491.
48. Folgueras A, Pendás A, Sánchez L, López-Otín C. Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies. 1: *Int J Dev Biol* 2004;48:411-424.
49. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2:161-174.
50. Hojilla C, Wood G, and Khokha R. Inflammation and breast cancer. Metalloproteinases as common effectors of inflammation and extracellular matrix breakdown in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008;10:1-9.
51. Chirco R, Liu X, Jung K, Kim H. Novel functions of TIMPs in cell signaling. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:99-113.
52. Turpeenniemi-Hujanen T. Gelatinases (MMP-2 and -9) and their natural inhibitors as prognostic indicators in solid cancers. *Biochimie* 2005;87:287-97.
53. Balbin M, Fueyo A, Tester A, Pendás A, Pitiot A, Astudillo A, et al. Loss of collagenase-2 confers increased skin tumor susceptibility to male mice. *Nat Genet* 2003;35:252-257.
54. Mook O, Frederiks W, Van Noorden C. The role of gelatinases in colorectal cancer progression and metastasis. *Biochim Biophys Acta* 2004;1705:69-89.
55. Nakajima M, Welch D, Wynn D, Tsuruo T, Nicolson G. Serum and plasma M(r) 92,000 progelatinase levels correlate with spontaneous metastasis of rat 13762NF mammary adenocarcinoma. *Cancer Res* 1993;53:5802-5807.
56. Jumper C, Cobos E, Lox C. Determination of the serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) in patients with either advanced small-cell lung cancer or non-small-cell lung cancer prior to treatment. *Respir Med* 2004;98:173-177.
57. Wu Z, Wu Q, Yang J, Wang H, Ding X, Yang F, et al. Prognostic significance of MMP-9 and TIMP-1 serum and tissue expression in breast cancer. *Int J Cancer* 2008;122:2050-2056.
58. Acuff H, Carter K, Fingleton B, Gorden D, Matrisian L. Matrix metalloproteinase-9 from bone marrow-derived cells contributes to survival but not growth of tumor cells in the lung microenvironment. *Cancer Res* 2006;66:259-266.
59. Deryugina E, Zijlstra A, Partridge J, Kupriyanova T, Madsen M, Papagianakopoulos T, et al. Unexpected effect of matrix metalloproteinase down-regulation on vascular intravasation and metastasis of human fibrosarcoma cells selected in vivo for high rates of dissemination. *Cancer Res* 2005;65:10959-10969.
60. López-Otín C, Matrisian L. Emerging roles of proteases in tumour suppression. *Nat Rev Cancer* 2007;7:800-808.
61. Sloane B, Honn K, Sadler J, Turner W, Kimpson J, Taylor J. Cathepsin B activity in B16 melanoma cells: a possible marker for metastatic potential. *Cancer Res* 1982;42:980-986.
62. Chinni SR, Falchetto R, Gercel-Taylor C, Shabanowitz J, Hunt DF, Taylor DD. Humoral immune responses to cathepsin D and glucose-regulated protein 78 in ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 1997;3:1557-1564.
63. Palermo C, Joyce J. Cysteine cathepsin proteases as pharmacological targets in cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:22-28.
64. Husmann K, Muff R, Bolander ME, Sarkar G, Born W, Fuchs B. Cathepsins and osteosarcoma: Expression analysis identifies cathepsin K as an indicator of metastasis. *Mol Carcinog* 2008;47:66-73.
65. Walz M, Kellermann S, Bylaite M, Andrée B, Rüther U, Paus R, et al. Expression of the human Cathepsin L inhibitor hurpin in mice: skin alterations and increased carcinogenesis. *Exp Dermatol* 2007;16:715-723.
66. Goulet B, Sansregret L, Leduy L, Bogyo M, Weber E, Chauhan S, et al. Increased expression and activity of nuclear cathepsin L in cancer cells suggests a novel mechanism of cell transformation. *Mol Cancer Res* 2007;5:899-907.
67. Joseph L, Chang L, Stamenkovich D, Sukhatme V. Complete nucleotide and deduced amino acid sequences of human and murine preprocathepsin L. An abundant transcript induced by transformation of fibroblasts. *J Clin Invest* 1988;81:1621-1629.
68. Shuja S, Murnane M. Marked increases in cathepsin B and L. An abundant transcript induced by transformation of fibroblasts. *J Clin Invest* 1988;81:6121-6129.
69. Foucré D, Bouchet C, Hacène K, Pourreau-Schneider N, Gentile A, Martin PM, et al. Relationship between cathepsin D, urokinase, and plasminogen activator inhibitors in malignant vs benign breast tumours. *Br J Cancer* 1991;64:926-932.
70. Svatek R, Karam J, Karakiewicz P, Gallina A, Casella R, Roehrborn C, et al. Role of urinary cathepsin B and L in the detection of bladder urothelial cell carcinoma. *J Urol* 2008;179:478-484.
71. Kobayashi H, Schmitt M, Goretzki L, Chucholowski N, Calvete J, Kramer M, et al. Cathepsin B efficiently activates the soluble and the tumor cell receptor-bound form of the proenzyme urokinase-type plasminogen activator (Pro-uPA). *J Biol Chem* 1991;266:5147-5152.
72. Falcón O, Chirino R, León L, López-Bonilla A, Torres S, Fernández L, et al. Low levels of cathepsin D are associated with a poor prognosis in endometrial cancer. *British Journal of Cancer* 1999;79:570-576.
73. Chauhan S, Goldstein L, Gottesman M. Expression of cathepsin L in human tumors. *Cancer Res* 1991;51:1478-1481.
74. Goretzki L, Schmitt M, Mann K, Calvete J, Chucholowski N, Kramer M, et al. Effective activation of the proenzyme form of the urokinase-type plasminogen activator (pro-uPA) by the cysteine protease cathepsin L. *FEBS Lett* 1992;297:112-118.
75. Benitez-Briebesca L, Villanueva C, Freyre R, Amezcua J, De la Huerta R, Luevano E, et al. Serum proteinase levels platelet functional and morphological alterations in patients with cervix uteri carcinoma. Correlation with the degree of progression of the malignancy. *Arch Invest Med* 1986;17:211-242.
76. Van der Stappen J, Williams A, Maciewicz R, Paraskeva C. Activation of cathepsin B, secreted by a colorectal cancer cell line requires low pH and is mediated by cathepsin D. *Int J Cancer* 1996;67:547-554.
77. Sitabkhan Y, Frankfater A. Differences in the expression of cathepsin B in B16 melanoma metastatic variants depend on transcription factor Sp1. *DNA Cell Biol* 2007;26:673-682.
78. Rochefort H, Capony F, Garcia M. Cathepsin D: a protease involved in breast cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1990;9:321-331.
79. Rochefort H, Capony F, Garcia M, Cavallès V, Freiss G, Chambon M, et al. Estrogen-induced lysosomal proteases secreted by breast cancer cells: a role in carcinogenesis? *J Cell Biochem* 1987;35:17-29.
80. Bradley W, Lima P, Rodgers L, Blomquist C, Downs L. Endometrial carcinoma expresses an increased cathepsin B/D ratio. *Gynecol Oncol* 2008;108:84-89.
81. Kristensen G, Holm R, Abeler V, Tropé C. Evaluation of the prognostic significance of cathepsin D, epidermal growth factor receptor, and c-erbB-2 in early cervical squamous cell carcinoma. An immunohistochemical study. *Cancer* 1996;78:433-440.
82. Rochefort H. Cathepsin D in breast cancer: a tissue marker associated with metastasis. *Eur J Cancer* 1992;28A:1780-1783.
83. Johnson M, Torri J, Lippman M, Dickson R. The role of cathepsin D in the invasiveness of human breast cancer cells. *Cancer Res* 1993;53:873-877.
84. Garcia M, Platet N, Liaudet E, Laurent V, Derocq D, Brouillet J, et al. Biological and clinical significance of cathepsin D in breast cancer metastasis. *Stem Cells* 1996;14:642-650.
85. Jiang W, Puntis M, Hallett M. Molecular and cellular basis of cancer invasion and metastasis: implications for treatment. *Br J Surg* 1994;81:1576-1590.
86. Merseburger A, Hennenlotter J, Stenzl A, Berger G, Rinnab L, Kuczyk M, et al. Cathepsin D serum levels are not a valid serum marker in renal cell carcinoma. *Urol Int* 2007;79:41-43.
87. Kawakubo T, Okamoto K, Iwata J, Shin M, Okamoto Y, Yasukochi A, et al. Cathepsin E prevents tumor growth and metastasis by catalyzing the proteolytic release of soluble TRAIL from tumor cell surface. *Cancer Res* 2007;67:10869-10878.
88. Shin M, Kadowaki T, Iwata J, Kawakubo T, Yamaguchi N, Takii R, et al. Association of cathepsin E with tumor growth arrest through angiogenesis inhibition and enhanced immune responses. *Biol Chem* 2007;388:1173-1181.
89. Podgorski I, Linebaugh B, Sloane B. Cathepsin K in the bone microenvironment: link between obesity and prostate cancer? *Biochem Soc Trans* 2007;35:701-703.
90. Le Gall C, Bellahcène A, Bonnelye E, Gasser J, Castronovo V, Green J, et al. A cathepsin K inhibitor reduces breast cancer induced osteolysis and skeletal tumor burden. *Cancer Res* 2007;67:9894-9902.
91. Fröhlich E, Schlagenhaupt B, Möhrle M, Weber E, Klessen C, Rassner G. Activity, expression, and transcription rate of the cathepsins B, D, H, and L in cutaneous malignant melanoma. *Cancer* 2001;91:972-982.
92. Ishibashi O, Mori Y, Kurokawa T, Kumegawa M. Breast cancer cells express cathepsins B and L but not cathepsins K or H. *Cancer Biochem Biophys* 1999;17:69-78.
93. Wang B, Sun J, Kitamoto S, Yang M, Grubb A, Chapman HA, Kalluri R, Shi GP. Cathepsin S controls angiogenesis and tumor growth via matrix-derived angiogenic factors. *J Biol Chem* 2006;281:6020-6029.
94. Järvinen M, Rinne A, Hopsu-Havu V. Human cystatins in normal and diseased tissues—a review. *Acta Histochem* 1987;82:5-18.
95. Jiang W, Hallett M, Puntis M. Hepatocyte growth factor/scatter factor, liver regeneration and cancer metastasis. *Br J Surg* 1993;80:1368-1373.
96. Lah T, Kokalj-Kunovar M, Drobnic-Kosorok M, Babnik J, Golouh R, Vrhovc I, et al. Cystatins and cathepsins in breast carcinoma. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1992;373:595-604.
97. Lah T, Kokalj-Kunovar M, Strukelj B, Pungercar J, Barlic-Maganja D, Drobnic-Kosorok M, et al. Stefins and lysosomal cathepsins B, L and D in human breast carcinoma. *Int J Cancer* 1992;50:36-44.
98. Sheahan K, Shuja S, Murnane M. Cysteine protease activities and tumor development in human colorectal carcinoma. *Cancer Res* 1989;49:3809-3814.
99. Shpacovitch V, Feld M, Hollenberg M, Luger T, Steinhoff M. Role of protease-activated receptors in inflammatory responses, innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol* 2008;83:1309-1322.

100. **Gravilovic J, Murphy G.** The role of plasminogen activator in cell-mediated collagen degradation. *Cell Biol Int* 1989;13:367-375.
101. **Ichinose A, Fujikawa K, Suyama T.** The activation of pro-urokinase by plasma kallikrein and its inactivation by thrombin. *J Biol Chem* 1986;261:3486-3489.
102. **Liotta L, Goldfarb R, Brundage R, Siegal G, Terranova V, Garbisa S.** Effect of plasminogen activator (urokinase), plasmin, and thrombin on glycoprotein and collagenous components of basement membrane. *Cancer Res* 1981;41:4629-4636.
103. **Summaria L, Hsiem B and Robbins K.** The specific Mechanism of Activation of Human Plasminogen to Plasmin. *The Journal of Biological Chemistry* 1967; 242:4279-4283.
104. **Dass K, Ahmad A, Azmi A, Sarkar S, Sarkar F.** Envolving role of uPA/uPAR system in human cancers. *Cancer Treat Rev* 2008;34:122-136.
105. **Bachmann F, Kruithof I.** Tissue plasminogen activator: chemical and physiological aspects. *Semin Thromb Hemost* 1984;10:6-17.
106. **Gething M, Adler B, Boose J, Gerard R, Madison E, McGookey D, et al.** Variants of human tissue-type plasminogen activator that lack specific structural domains of the heavy chain. *EMBO J* 1988;7:2731-2740.
107. **Hsueh A, Liu Y, Cajander S, Peng X, Dahl K, Kristensen P, et al.** Gonadotropin-releasing hormone induces ovulation in hypophysectomized rats: studies on ovarian tissue-type plasminogen activator activity, messenger ribonucleic acid content, and cellular localization. *Endocrinology* 1988;122:1486-1495.
108. **Verrall S, Seeds N.** Characterization of 125I-tissue plasminogen activator binding to cerebellar granule neurons. *J Cell Biol* 1989;109:265-271.
109. **Hajjar K, Hamel N.** Identification and characterization of human endothelial cell membrane binding sites for tissue plasminogen activator and urokinase. *J Biol Chem* 1990;265:2908-2916.
110. **Saito K, Nagashima M, Iwata M, Hamada H, Sumiyoshi K, Takada Y, et al.** The concentration of tissue plasminogen activator and urokinase in plasma and tissues of patients with ovarian and uterine tumors. *Thromb Res* 1990;58:355-366.
111. **Li Y, Cozzi P.** Targeting uPA/uPAR in prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2007;33:521-527.
112. **Shiomi H, Eguchi Y, Tani T, Kodama M, Hattori T.** Cellular distribution and clinical value of urokinase-type plasminogen activator, its receptor, and plasminogen activator inhibitor-2 in esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Pathol* 2000;156:567-575.
113. **Gottesman M.** The role of proteases in cancer. *Sem Cancer Biol* 1990;1:97-100.
114. **DeClerck YA, Laug WE.** Cooperation between matrix metalloproteinases and the plasminogen activator-plasmin system in tumor progression. *Enzyme Protein* 1996;49:72-84.
115. **Saksela O, Rifkin D.** Cell-associated plasminogen activation: regulation and physiological functions. *Annu Rev Cell Biol* 1988;4:93-126.
116. **Shi Z, Stack M.** Urinary-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR) in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Biochem J* 2007;407:153-159.
117. **Grøndahl-Hansen J, Christensen I, Rosenquist C, Brønner N, Mouridsen HT, Danø K, et al.** High levels of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in cytosolic extracts of breast carcinomas are associated with poor prognosis. *Cancer Res* 1993;53:2513-2521.
118. **Ito H, Yonemura Y, Fujita H, Tsuchihara K, Kawamura T, Nojima N, et al.** Prognostic relevance of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitors PAI-1 and PAI-2 in gastric cancer. *Virchows Arch* 1996;427:487-496.
119. **Schmitt M, Wilhelm O, Jänicke F, Magdolen V, Reuning U, Ohi H, et al.** Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (CD87): a new target in tumor invasion and metastasis. *J Obstet Gynaecol* 1995;21:151-165.
120. **Biermann J, Holzschel L, Kotsch M, Luther T, Kiechle-Bahat M, Sweep FC, et al.** Quantitative RT-PCR assays for the determination of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 mRNA in primary tumor tissue of breast cancer patients: comparison to antigen quantification by ELISA. *Int J Mol Med* 2008;21:251-259.
121. **Wolfsberg T, Primakoff P, Myles D, White J.** ADAM, a novel family of membrane proteins containing A Disintegrin And Metalloprotease domain: multipotential functions in cell-cell and cell-matrix interactions. *J Cell Biol* 1995;131:275-278.
122. **Valkovskaya N, Kayed H, Felix K, Hartmann D, Giese NA, Osinsky SP, et al.** ADAM8 expression is associated with increased invasiveness and reduced patient survival in pancreatic cancer. *J Cell Mol Med* 2007;11:1162-1174.
123. **Naus S, Richter M, Wildeboer D, Moss M, Schachner M, Bartsch J.** Ectodomain shedding of the neural recognition molecule CHL1 by the metalloprotease-disintegrin ADAM8 promotes neurite outgrowth and suppresses neuronal cell death. *J Biol Chem.* 2004;279:16083-16090.
124. **Yamamoto S, Higuchi Y, Yoshiyama K, Shimizu E, Kataoka M, Hijiyama N, Matsuura K.** ADAM family proteins in the immune system. *Immunol Today.* 1999;20:278-84.
125. **Najj A, Day K, Day M.** ADAM15 supports prostate cancer metastasis by modulating tumor cell-endothelial cell interaction. *Cancer Res* 2008;68:1092-1099.
126. **Gee J, Knowlden J.** ADAM metalloproteases and EGFR signalling. *Breast Cancer Res* 2003;5:223-224.
127. **Llamazares M, Obaya A, Moncada-Pazos A, Heljasvaara R, Espada J, López-Otín C, et al.** The ADAMTS12 metalloproteinase exhibits anti-tumorigenic properties through modulation of the Ras-dependent ERK signalling pathway. *J Cell Sci* 2007;120:3544-3552.
128. **Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D.** Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature.* 1989;339:58-61.
129. **Carmeliet P, Jain R.** Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249-257.
130. **Yancopoulos G, Davis S, Gale N, Rudge J, Wiegand S, Holash J.** Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature.* 2000;407:242-248.
131. **Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, et al.** Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999;85:221-228.
132. **Moore M.** Putting the neo into neoangiogenesis. *J Clin Invest* 2002;109:313-315.
133. **Gehling U, Ergün S, Schumacher U, Wagener C, Pantel K, Otte M, et al.** In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells. *Blood* 2000;95:3106-3112.
134. **Davidoff A, Ng C, Brown P, Leary M, Spurbeck WW, Zhou J, et al.** Bone marrow-derived cells contribute to tumor neovasculature and, when modified to express an angiogenesis inhibitor, can restrict tumor growth in mice. *Clin Cancer Res* 2001;7:2870-2879.
135. **Lyden D, Hattori K, Dias S, Costa C, Blaikie P, Butros L, et al.** Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat Med* 2001;7:1194-1201.
136. **Reyes M, Dudek A, Jahagirdar B, Koodie L, Marker PH, Verfaillie C.** Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow. *J Clin Invest* 2002;109:337-346.
137. **Carmeliet P, Luttun A.** The emerging role of the bone marrow-derived stem cells in (therapeutic) angiogenesis. *Thromb Haemost* 2001;86:289-297.
138. **Rafii S, Lyden D, Benezra R, Hattori K, Heissig B.** Vascular and hematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat Rev Cancer* 2002;2:826-835.
139. **Roche W.** Mast cells and tumour angiogenesis: the tumor-mediated release of an endothelial growth factor from mast cells. *Int J Cancer* 1985;36:721-728.
140. **Chantrain CF, Henriot P, Jodele S, Emonard H, Feron O, Courtoy PJ, DeClerck YA, Marbaix E.** Mechanisms of pericyte recruitment in tumour angiogenesis: a new role for metalloproteinases. *Eur J Cancer.* 2006;42:310-8.
141. **Coultas L, Chawengsaksophak K, Rossant J.** Endothelial cells and VEGF in vascular development. *Nature.* 2005;438:937-945.
142. **Hanahan D, Folkman J.** Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell.* 1996;86:353-364.
143. **Bergers G, Benjamin L.** Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003;3:401-410.
144. **Hansen S, Grabau D, Sørensen F, Bak M, Vach W, Rose C.** Department of Oncology, Odense University Hospital, Odense University, Denmark. Vascular grading of angiogenesis: prognostic significance in breast cancer. *Br J Cancer* 2000;82:339-347.
145. **Kerbel R, Folkman J.** Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002;2:727-739.
146. **Fang J, Shing Y, Wiederschain D, Yan L, Butterfield C, Jackson G, Harper J, Tamvakopoulos G, Moses MA.** Matrix metalloproteinase-2 is required for the switch to the angiogenic phenotype in a tumor model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:3884-3889.
147. **Zijlstra A, Aimes R, Zhu D, Regazzoni K, Kupriyanova T, Seandel M, et al.** Collagenolysis-dependent angiogenesis mediated by matrix metalloproteinase-13 (collagenase-3). *J Biol Chem* 2004;279:27633-27645.
148. **Rundhaug J.** Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2005;9:267-285.
149. **Handsley M, Edwards D.** Metalloproteinases and their inhibitors in tumor angiogenesis. *Int J Cancer* 2005;115:849-860.
150. **Folkman J.** Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-1186.
151. **Carmeliet P.** Review article Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005;438:932-936.
152. **Ferrara N and Kerbel R.** Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005;438:967-974.
153. **Overall C, Kleinfeld O.** Tumour microenvironment-opinion: validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006;6:227-239.
154. **Baker A, Edwards D, Murphy G.** Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci* 2002;115:3719-3727.
155. **Palermo C, Joyce J.** Cysteine cathepsin proteases as pharmacological targets in cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:22-28.
156. **Sternlicht M, Lochter A, Sympon C, Huey B, Rougier J, Gray J, et al.** The stromal proteinase MMP3/stromelysin-1 promotes mammary carcinogenesis. *Cell* 1999;98:137-146.

157. Savinov A, Remacle A, Golubkov V, Krajewska M, Kennedy S, Duffy M, et al. Matrix metalloproteinase 26 proteolysis of the NH2-terminal domain of the estrogen receptor beta correlates with the survival of breast cancer patients. *Cancer Res* 2006;66:2716-2724.
158. Balbín M, Fueyo A, Tester A, Pendas A, Pitiot A, Astudillo A, et al. Loss of collagenase-2 confers increased skin tumor susceptibility to male mice. *Nat Genet* 2003;35:252-257.
159. Montel V, Kleeman J, Agarwal D, Spinella D, Kawai K, Tarin D. Altered metastatic behavior of human breast cancer cells after experimental manipulation of matrix metalloproteinase 8 gene expression. *Cancer Res* 2004;64:1687-1694.
160. Gorrin-Rivas M, Arie S, Furutani M, Mizumoto M, Mori A, Hanaki K, et al. Mouse macrophage metalloelastase gene transfer into a murine melanoma suppresses primary tumor growth by halting angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2000;6:1647-1654.
161. Dong, Z., Kumar, R., Yang, X. & Fidler, I. J. Macrophage-derived metalloelastase is responsible for the generation of angiostatin in Lewis lung carcinoma. *Cell* 1997;88:801-810.
162. Gorrin-Rivas M, Arie S, Mori A, Takeda Y, Mizumoto M, Furutani M, et al. Implications of human macrophage metalloelastase and vascular endothelial growth factor gene expression in angiogenesis of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:67-73.
163. Acuff H, Sinnamon M, Fingleton B, Boone B, Levy S, Chen X, et al. Analysis of host- and tumor-derived proteinases using a custom dual species microarray reveals a protective role for stromal matrix metalloproteinase-12 in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2006;66:7968-7975.
164. Houghton A, Grisolan J, Baumann M, Kobayashi D, Hautamaki R, Nehring L, et al. Macrophage elastase (matrix metalloproteinase-12) suppresses growth of lung metastases. *Cancer Res* 2006;66:6149-6155.
165. Yang W, Arie S, Gorrin-Rivas M, Mori A, Onodera H, Imamura M. Human macrophage metalloelastase gene expression in colorectal carcinoma and its clinicopathologic significance. *Cancer* 2001;91:1277-1283.
166. Hofmann H, Hansen G, Richter G, Taege C, Simm A, Silber R, et al. Matrix metalloproteinase-12 expression correlates with local recurrence and metastatic disease in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:1086-1092.
167. Kerckelä E, Ala-aho R, Klemi P, Grénman S, Shapiro S, Kähäri V, et al. Metalloelastase (MMP-12) expression by tumour cells in squamous cell carcinoma of the vulva correlates with invasiveness, while that by macrophages predicts better outcome. *J Pathol* 2002;198:258-269.
168. Zhang B, Cao X, Liu Y, Cao W, Zhang F, Zhang S, et al. Tumor-derived matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) correlates with poor prognoses of invasive breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:83-90.
169. Uría J, López-Otín C. Matrilysin-2, a new matrix metalloproteinase expressed in human tumors and showing the minimal domain organization required for secretion, latency, and activity. *Cancer Res* 2000;60:4745-4751.
170. Savinov A, Remacle A, Golubkov V, Krajewska M, Kennedy S, Duffy MJ, et al. Matrix metalloproteinase 26 proteolysis of the NH2-terminal domain of the estrogen receptor beta correlates with the survival of breast cancer patients. *Cancer Res* 2006;66:2716-2724.
171. Sternlicht M, Lochter A, Simpson C, Huey B, Rougier J, Gray J, et al. The stromal proteinase MMP3/stromelysin-1 promotes mammary carcinogenesis. *Cell* 1999;98:137-146.
172. McCawley L, Crawford H, King L, Mudgett J, Matrisian L. A protective role for matrix metalloproteinase-3 in squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2004;64:6965-6972.
173. Witty J, Lempka T, Coffey R, Matrisian L. Decreased tumor formation in 7,12-dimethylbenzanthracene-treated stromelysin-1 transgenic mice is associated with alterations in mammary epithelial cell apoptosis. *Cancer Res* 1995;55:1401-1406.
174. Scorilas A, Karameris A, Arnogiannaki N, Ardavanis A, Basilopoulos P, Trangas T, et al. Overexpression of matrix-metalloproteinase-9 in human breast cancer: a potential favourable indicator in node-negative patients. *Br J Cancer* 2001;84:1488-1496.
175. Takeha S, Fujiyama Y, Bamba T, Sorsa T, Nagura H, Ohtani H. Stromal expression of MMP-9 and urokinase receptor is inversely associated with liver metastasis and with infiltrating growth in human colorectal cancer: a novel approach from immune/inflammatory aspect. *Jpn J Cancer Res* 1997;88:72-81.
176. Pozzi A, LeVine W, Gardner H. Low plasma levels of matrix metalloproteinase 9 permit increased tumor angiogenesis. *Oncogene* 2002;21:272-281.
177. Hamano Y, Zeisberg M, Sugimoto H, Lively J, Maeshima Y, Yang C, et al. Physiological levels of tumstatin, a fragment of collagen IV alpha3 chain, are generated by MMP-9 proteolysis and suppress angiogenesis via alphaV beta3 integrin. *Cancer Cell* 2003;3:589-601.
178. Andarawewa K, Boulay A, Masson R, Mathelin C, Stoll I, Tomasetto C, et al. Dual stromelysin-3 function during natural mouse mammary tumor virus-ras tumor progression. *Cancer Res* 2003;63:5844-5849.
179. Pendas A, Folgueras A, Llano E, Caterina J, Frerard F, Rodríguez F, et al. Diet-induced obesity and reduced skin cancer susceptibility in matrix metalloproteinase 19-deficient mice. *Mol Cell Biol* 2004;24:5304-5313.
180. Jost M, Folgueras A, Frérart F, Pendas A, Blacher S, Houard X, et al. Earlier onset of tumoral angiogenesis in matrix metalloproteinase-19-deficient mice. *Cancer Res* 2006;66:5234-5241.
181. Iruela-Arispe M, Carpizo D, Luque A. ADAMTS1: a matrix metalloprotease with angiogenic properties. *Ann N Y Acad Sci* 2003;995:183-190.
182. Kuno K, Bannai K, Hakozaki M, Matsushima K, Hirose K. The carboxyl-terminal half region of ADAMTS-1 suppresses both tumorigenicity and experimental tumor metastatic potential. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;319:1327-1333.
183. Liu Y, Xu Y, Yu Q. Full-length ADAMTS-1 and the ADAMTS-1 fragments display pro- and antimetastatic activity, respectively. *Oncogene* 2006;25:2452-2467.
184. Luque A, Carpizo D, Iruela-Arispe M. ADAMTS1/METH1 inhibits endothelial cell proliferation by direct binding and sequestration of VEGF165. *J Biol Chem* 2003;278:23656-23665.
185. Lee N, Sato M, Annis D, Loo J, Wu L, Mosher D, et al. ADAMTS1 mediates the release of antiangiogenic polypeptides from TSP1 and 2. *EMBO J* 2006;25:5270-5283.
186. Porter S, Scott S, Sassoon E, Williams M, Jones J, Girling A, et al. Dysregulated expression of adamalysin-thrombospondin genes in human breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:2429-2440.
187. Rocks N, Paulissen G, Quesada F, Polette M, Gueders M, Munaut C, et al. Expression of a disintegrin and metalloprotease (ADAM and ADAMTS) enzymes in human non-small-cell lung carcinomas (NSCLC). *Br J Cancer* 2006;94:724-730.
188. Lind G, Kleivi K, Meling G, Teixeira M, Thiis-Evensen E, Rognum T, et al. ADAMTS1, CRABP1, and NR3C1 identified as epigenetically deregulated genes in colorectal tumorigenesis. *Cell Oncol* 2006;28:259-272.
189. Dunn J, Panutsopoulos D, Shaw M, Heighway J, Dormer R, Salmo E, et al. METH-2 silencing and promoter hypermethylation in NSCLC. *Br J Cancer* 2004;91:1149-1154.
190. Dunn J, Reed J, du Plessis D, Shaw E, Reeves P, Gee A, et al. Expression of ADAMTS-8, a secreted protease with antiangiogenic properties, is downregulated in brain tumours. *Br J Cancer* 2006;94:1186-1193.
191. Lo P, Leung A, Kwok C, Cheung W, Ko J, Yang L, et al. Identification of a tumor suppressive critical region mapping to 3p14.2 in esophageal squamous cell carcinoma and studies of a candidate tumor suppressor gene, ADAMTS9. *Oncogene* 2007;26:148-157.
192. Sjöblom T, Jones S, Wood L, Parsons D, Lin J, Barber T, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006;314:268-274.
193. Jin H, Wang X, Ying J, Wong A, Li H, Lee H, et al. Epigenetic identification of ADAMTS18 as a novel 16q23.1 tumor suppressor frequently silenced in esophageal, nasopharyngeal and multiple other carcinomas. *Oncogene* 2007;26:7490-7498.

Coordinador:  
Colaboradores:

Dr. Manuel de la Llata-Romero  
Dr. Juan Urrusti-Sanz  
Dr. Jesús Aguirre-García  
Dr. Adalberto Poblano-Ordóñez

## Niño de 12 años de edad con cefalea, vómito, dolor abdominal difuso y fiebre de dos meses de evolución

Leoncio Peregrino-Bejarano,<sup>a\*</sup> Mariana Gil-Veloz,<sup>a</sup> Amilcar Caballero-Trejo,<sup>a</sup> Guillermo Vásquez-Rosales,<sup>a</sup> Alicia Rodríguez-Velasco,<sup>b</sup> y Abigail Hernández-Cabeza<sup>c</sup>

Departamentos de <sup>a</sup>Infectología, <sup>b</sup>Patología y <sup>c</sup>Pediatría Médica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

### Presentación del caso

El caso corresponde a un niño de 12 años de edad previamente sano que inició su padecimiento dos meses antes de su ingreso hospitalario, con cefalea universal, vómito, dolor abdominal difuso y fiebre de hasta 39 °C. Por diagnóstico clínico de fiebre tifoidea recibió ceftriaxona por 10 días y cefixima por 10 días más, hubo mejoría parcial del cuadro; la cefalea fue el único síntoma que persistió. Diez días después presentó nuevamente fiebre y se agregaron alteraciones de la conducta, desorientación en tiempo y espacio, disartria y dificultad para la deambulacion. Ingresó al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, donde a la exploración se apreciaron funciones mentales superiores conservadas, reflejos de estiramiento normales, sin déficit focal, ni síndrome meníngeo.

Durante su evolución el paciente presentó oscilación del estado de conciencia, con actitud perpleja seguida de agitación psicomotriz, alucinaciones visuales y auditivas que alternaban con periodos de lucidez. Se realizó punción lumbar (Cuadro I). Se inició tratamiento antibiótico con cefotaxima y vancomicina más dexametasona. En la tomografía axial computarizada pudo observarse datos compatibles con encefalitis del lóbulo temporal; el electroencefalograma mostró disfunción cerebral difusa. Se inició 20 mg/kg/ de aciclovir. La resonancia magnética de cráneo indicó límites normales, sin evidencia de hidrocefalia ni alteración en la sustancia blanca. La evolución fue desfavorable, el estado de alerta continuaba oscilando y se agregaron crisis convulsivas.

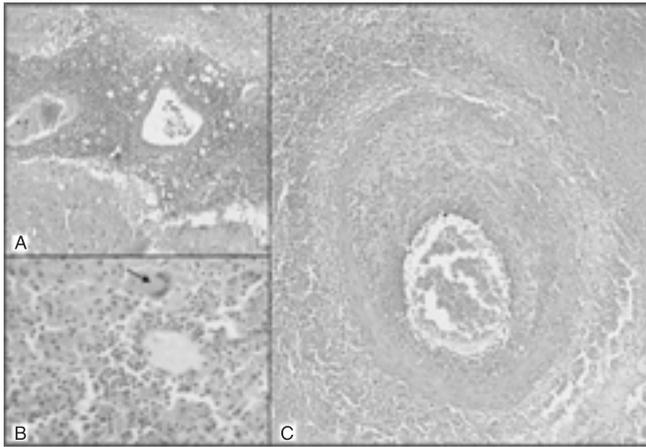
Después de 17 días de estancia hospitalaria, el paciente presentó deterioro del estado de conciencia calificado con 8 puntos en la escala de Glasgow, por lo que requirió intubación endotraqueal y manejo en terapia intensiva. Por la presencia de signos de hipertensión endocraneana se rea-

lizó ventriculostomía coronal derecha. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *M. tuberculosis* fue positiva, en tanto que la PCR para VHS y el Western blot para *Borrelia burgdorferi* resultaron negativos. Se estableció el diagnóstico de meningitis tuberculosa estadio III. Se inició tratamiento antifímico con cuatro fármacos (rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol). Se instaló derivación ventrículo peritoneal. La evolución posterior fue desfavorable, ya que el paciente presentó hiponatremia persistente de difícil manejo y choque séptico secundario a bacteremia por *Klebsiella pneumoniae*. El enfermo se recuperó de esta complicación pero mantenía Glasgow de 13, había aumento generalizado del tono muscular y solo respondía a preguntas sencillas. La aracnoiditis informada en ese momento se consideró progresiva. Dos meses después de iniciado el tratamiento antifímico el paciente presentó deterioro súbito del estado de conciencia; una nueva tomografía mostró compromiso talámico importante, con zonas amplias de infarto en ambos hemisferios. El paciente falleció 100 días después de su ingreso al hospital.

**Cuadro I.** Resultado de los estudios citoquímicos del líquido cefalorraquídeo

	Inicial	Día 1	Día 13	Día 17	Día 24
Aspecto	Agua de roca	Agua de roca	Agua de roca	Agua de roca	Ligeramente hemático
Células/mm <sup>3</sup>	600	160	3,300	305	39
PMN	85%	20%	80%	45%	25%
MN	15%	80%	20%	55%	75%
Glucosa mg/dl	20	14	20	34	67
Proteínas mg/dl	30	177	73	95.7	368

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Leoncio Peregrino-Bejarano. Departamento Infectología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México D.F., México. Tel.: (55) 5627 6900, extensiones 22462 y 22463. Correo electrónico: leonpb73@yahoo.com.mx

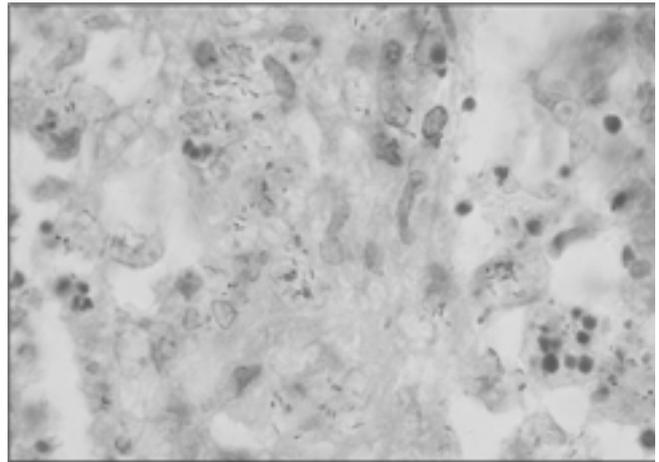


**Figura 1.** Cortes de tallo cerebral. A) Meninge considerablemente engrosada (centro) por infiltrado inflamatorio linfocitario. B) Junto a los linfocitos se encuentra célula gigante multinucleada tipo Langhans (flecha). C) Arteria cerebral de la base, engrosada por proliferación endotelial, disminución de la luz y necrosis del parénquima cerebral circundante.

El estudio *post mortem* se confirmó el diagnóstico de meningitis tuberculosa, con arteritis secundaria e infartos isquémicos extensos en tallo cerebral (figura 1). Además, se observó linfadenitis mesentérica tuberculosa (figura 2), así como granulomas en hígado y pulmón, por lo que se confirmó el diagnóstico de tuberculosis diseminada. Como hallazgo independiente se encontró neumatosis quística en colon, con reacción granulomatosa tipo cuerpo extraño (figura 3). La muerte se atribuyó a los infartos isquémicos extensos del tallo cerebral.

## Discusión

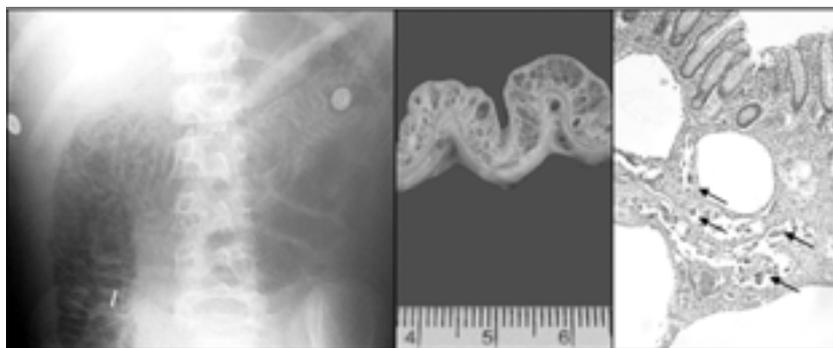
La mortalidad general de la tuberculosis meníngea es de 33%, sin embargo, cuando se realiza el diagnóstico en



**Figura 2.** Corte de ganglio linfático mesentérico, tinción de Ziehl-Neelsen. Se identifican abundantes bacilos ácido-alcohol resistentes.

estadios avanzados (estadio III) la mortalidad se incrementa y llega a 60%.<sup>1-3</sup>

La sospecha diagnóstica se realiza por el cuadro clínico y las características del líquido cefalorraquídeo (hipoglucorraquia, aumento de la celularidad con predominio linfocitario e hiperproteínorraquia). En el caso descrito en un principio no se encontraron las características clásicas de los cambios del líquido cefalorraquídeo, y los datos inflamatorios fueron evidentes durante toda la evolución del paciente. Como es referido en algunas series pediátricas, durante las primeras cuatro semanas de evolución se espera la fluctuación de los valores, incluso la normalización de los valores del líquido cefalorraquídeo puede demorar hasta un año.<sup>3</sup> El diagnóstico se confirma con el desarrollo de *Mycobacteria* en medios de cultivo especiales, como el de Lowenstein-Jensen; infortunadamente, el crecimiento requiere de varias semanas y los cultivos se refieren como positivos solo en 20% de los casos de meningitis tuberculosa.<sup>1,4,5</sup> Actualmente hay



**Figura 3.** Neumatosis quística de colon. A la izquierda se muestra la placa simple de abdomen con alteraciones en el marco cólico, imagen que concuerda con los aspectos macroscópicos (al centro) e histopatológico del colon (a la derecha), donde hay numerosas cavidades en submucosa, delimitadas por células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño (flechas).

otro método diagnóstico útil: la amplificación del ADN por la técnica PCR, prueba rápida que permite iniciar el tratamiento antes de tener la confirmación microbiológica. La PCR para *M. tuberculosis* tiene sensibilidad de 90 a 100% y especificidad mayor de 90%, según la técnica usada. Parece prometedora la determinación del gen IS6110 de *M. tuberculosis* cuantitativa anidada en tiempo real como prueba rápida para el diagnóstico de tuberculosis extraganglionar, pero está disponible solo en laboratorios de investigación.<sup>6,7</sup>

El tratamiento debe iniciarse ante la sospecha diagnóstica con cuatro fármacos de primera línea (isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) por los dos primeros meses, después se continúa por ocho a 10 meses con solo dos.<sup>8</sup> En general, la falla terapéutica se define como cultivos reiteradamente positivos en pacientes que reciben tratamiento adecuado. En la tuberculosis meníngea se aplica el mismo concepto, pero el aislamiento del microorganismo oscila entre 15 y 50%, por lo que el líquido cefalorraquídeo estéril y el estado clínico del paciente son de poca ayuda para sospechar progresión de la infección; si el diagnóstico se hace en fases tardías, como ocurrió en el paciente, es difícil diferenciar entre falla terapéutica y secuelas de la infección.<sup>1</sup> Los cultivos se esperan negativos en 90 a 95% de los pacientes después de tres meses de tratamiento; la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en los tejidos de este paciente después de 100 días de tratamiento, sugiere que probablemente hubo falla terapéutica; la limitante en este caso fue la ausencia de cultivos positivos.<sup>2</sup> Hay otras formas para identificar cepas con resistencia intrínseca y fenotipos clínicos más graves, como la cepa Beijing, pero aún no están disponibles en los laboratorios clínicos.<sup>9,10</sup>

En conclusión, los autores consideran que en todo paciente con infección del sistema nervioso central de inicio inusitado se debe sospechar tuberculosis, ya que el retraso del tratamiento casi siempre tiene un pronóstico fatal.

## Referencias

1. **Blumberg HM, Bruman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN.** American Thoracic Society Documents. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-662.
2. **Jordán-Jiménez A, Tagarro-García A, Baquero-Artigaoa F, Castillo M.** Meningitis tuberculosa: revisión de 27 años. *An Pediatr* 2005;62:215-220.
3. **Donald P, Schoeman J, Cotton M, Zyl L.** Cerebrospinal fluid investigations in tuberculous meningitis. *Ann Trop Paediatr* 1991;11:241-246.
4. **Dunlap N, Bass C, Fujiwara P, Hopewell P, Horsburgh H.** Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-1395.
5. **Guy E, Thwaites T, Tinh H.** Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005;4:160-170.
6. **Poonam S, Rajpal S, Sonali S, Khushboo J, Hemant J, Girdhar M.** Evaluation of the IS6110 PCR assay for the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Res* 2007;4:10-17.
7. **Takahashi T, Tamura M, Asami K, Kitamura E, Saito K, Suzuki T, Nonaka S.** Novel Wide-Range Quantitative Nested Real-Time PCR Assay for Mycobacterium tuberculosis DNA: Clinical Application for Diagnosis of Tuberculous Meningitis. *J Clin Microbiol* 2008;46:1698-1707.
8. **Woodfield J.** Evidence Behind the WHO Guidelines: Hospital Care for Children: What is the Most Appropriate Anti-microbial Treatment for Tuberculous Meningitis? *J Trop Pediatr* 2008;54:220-224.
9. **Brian J, Coulter S, Baretto R, Mallucci C, Romano M.** Tuberculous meningitis: protracted course and clinical response to interferon-gamma. *Lancet Infect Dis* 2007;7:225-232.
10. **Guy T, Caws M, Hong C.** Relationship between Mycobacterium tuberculosis Genotype and the Clinical Phenotype of Pulmonary and Meningeal Tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2008;46:1363-1368.

# La enfermedad de Alzheimer y los polimorfismos del gen metileno tetrahidrofolato reductasa: una potencial aproximación nutrigenómica en México

Jorge I. Castillo-Quan\* y Julia M. Pérez-Osorio

Grupo de Estudio de Neuropsicoendocrinología del Síndrome Metabólico (GENES), Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yuc., México

Recibido en versión modificada: 5 de diciembre de 2008

Aceptado: 30 de enero de 2009

## RESUMEN

*El establecimiento de la medicina genómica en México oferta la posibilidad de una mirada más integral de los factores etiológicos de las enfermedades, incorporando en una visión global la interacción del genoma con el ambiente. La nutrición es reconocida como determinante para algunas enfermedades, pero su interacción con polimorfismos, y en general con el genoma, ha sido poco estudiada. En México se informa alta prevalencia de polimorfismos en el gen metileno tetrahidrofolato reductasa, y tanto estudios clínicos como básicos la han relacionado con aumento de susceptibilidad para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer. Esto ofrece una potencial aproximación nutrigenómica en el país.*

### Palabras clave:

*Alzheimer, nutrigenómica, polimorfismo, homocisteína, C677T, amiloide*

## SUMMARY

*The establishment of medical genomics in Mexico offers the possibility to study in a more comprehensive manner the etiological factors of different diseases, providing a global view of the interaction between the genome and the environment. Nutrition is recognized as a significant determinant in several diseases, yet its interaction with polymorphisms, and in general with the genome, has not been properly addressed. Mexico has a high prevalence of polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene, and in both clinical and basic studies this has been associated with an increased susceptibility of developing Alzheimer's disease. We propose a potential nutrigenomic approach for the study of Alzheimer disease in Mexico.*

### Key words:

*Alzheimer's disease, nutrigenomics, polymorphism, homocysteine, C677T, amyloid*

## Introducción

El reconocimiento de los polimorfismos y el auge de la medicina genómica han abierto una gran posibilidad al estudio de la interacción de distintos marcadores genéticos y factores ambientales, entre ellos el estado nutricional, en la etiopatogenia de un gran número de enfermedades, incluyendo las neurológicas y psiquiátricas.<sup>1</sup>

La enfermedad de Alzheimer constituye el trastorno neurodegenerativo más común en personas adultas; genéticamente se trata de una enfermedad compleja. Se caracteriza neuropatológicamente por placas seniles compuestas del péptido  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) y las marañas neurofibrilares, agregados intracelulares producto de la hiperfosforilación de tau (una proteína asociada a microtúbulos).<sup>2,3</sup>

Los polimorfismos del gen metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) se han vinculado con distintas patolo-

gías y se han estudiado de manera extensa en población mexicana para los defectos del cierre del tubo neural, si bien siguen siendo contradictorios los hallazgos.<sup>4,5</sup> Sus implicaciones en enfermedades crónico degenerativas del sistema nervioso central no han sido estudiadas, aun cuando en diferentes poblaciones se han sugerido como determinantes o moduladores de su patogénesis.<sup>6</sup> En efecto, se ha encontrado elevados niveles de homocisteína en pacientes con enfermedad de Alzheimer, por lo que se han considerado como marcador temprano e independiente para el desarrollo de la enfermedad ya que dobla el riesgo para su génesis.<sup>3,6</sup> Adicionalmente, niveles séricos reducidos de folatos y la homocistinemia se asocian con atrofia de la corteza cerebral e hipocampo, estructuras implicadas en la enfermedad de Alzheimer.<sup>6</sup>

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jorge I. Castillo-Quan. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Av. Itzáes 498, Col. Centro, 97240 Mérida, Yucatán, México. Tel.: (999) 924 0554, extensión 132. Fax: (999) 924 0554, extensión 9271. Correo electrónico: ji.castillo.quan@gmail.com; jcastillo@fmedicina.uady.mx

## El gen MTHFR en la patogenia del Alzheimer

El metabolismo de los folatos tiene gran importancia para el sistema nervioso central, lo cual se evidencia por las alteraciones que se desencadenan cuando los niveles séricos o los polimorfismos se manifiestan en diferentes etapas del desarrollo, sea a nivel embrionario (defectos del cierre del tubo neural), en la vida adulta (degeneración combinada subaguda de la médula espinal, epilepsia) o durante el envejecimiento con las enfermedades crónico-degenerativas.<sup>6</sup> El polimorfismo C677T y en específico el genotipo TT del gen 5,10 metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), se ha relacionado con aumento de riesgo para el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas como las demencias, la esquizofrenia y la depresión. De igual manera, la hiperhomocistinemia resultante se ha relacionado con el desarrollo de enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica.<sup>3</sup>

La relevancia de este polimorfismo en la medicina genómica se centra en que la manifestación dependiente de la mutación puntual no se debe solamente a la expresión génica, sino también influyen el estado nutricional y el metabolismo de los folatos.<sup>1</sup> El gen MTHFR codifica para la enzima dependiente de FAD 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa (5,10-MTHFR), que cataliza la conversión irreversible del 5,10-metilenotetrahidrofolato a 5-metilenotetrahidrofolato que sirve de donador de un metilo en la conversión de homocisteína a metionina.<sup>7</sup> En la vía metabólica, el 5'-metilenotetrahidrofolato provee un grupo metilo a la metionina para su conversión a S-adenosilmetionina (SAM), el mayor donador de metilos en la mayoría de las reacciones de la metiltransferasa. Cuando los niveles de folatos son bajos, hay depleción del SAM que resulta en reducción de la metilación de la citosina en el ADN.<sup>6,7</sup>

La homocisteína y privación de folatos puede potenciar la neurotoxicidad del A $\beta$ , así como aumentar su expresión en modelos transgénicos. Adicionalmente se ha evidenciado que en cultivos neuronales, la exposición conjunta de A $\beta$  y homocisteína aumenta el estrés oxidativo a concentraciones que por separado no inducen tal fenómeno. Por otra parte, la metilación reducida del ADN está vinculada con el procesamiento de la proteína precursora del amiloide (APP) a A $\beta$ . De igual manera, esta desmetilación del ADN parece activar la sobreexpresión de genes involucrados en la enfermedad de Alzheimer, entre ellos la presenilina 1 (PSEN1, 14q24.3) y el gen  $\beta$ ACE (11q23.3). Aun cuando es evidente el daño neuronal causado por la homocisteína, los trastornos neurodegenerativos pueden estar también relacionados con el daño que causan a nivel de vasos cerebrales.<sup>3</sup>

## El gen MTHFR y la enfermedad de Alzheimer

Hasta ahora, el único marcador genético para el desarrollo tardío de la enfermedad de Alzheimer es el alelo  $\epsilon$ 4 de apoE.<sup>8</sup>

Existe evidencia contradictoria de que el polimorfismo C677T del MTHFR se vincula con la enfermedad de Alzheimer. En México no existen estudios que apoyen o contradigan estos resultados.

Un análisis de casos y controles (117 casos y 125 controles) en Irán determinó un incremento de riesgo para el polimorfismo C677T con una *odds ratio* de 1.97 (IC=1.3-2.09,  $p=0.001$ ) para la enfermedad de Alzheimer.<sup>9</sup> Por otra parte, en un reciente estudio de asociación poblacional, se observó que existía relación entre la presencia del alelo T y la enfermedad de Alzheimer, haciéndose más fuerte en presencia de valores séricos de vitamina B<sub>12</sub> por debajo de la mediana, en pacientes sin el alelo  $\epsilon$ 4 y en aquellos con hiperhomocistinemia.<sup>10</sup> Wang y colaboradores informaron asociación significativa con el polimorfismo C677T incluso en pacientes sin apoE  $\epsilon$ 4.<sup>11</sup>

En el más reciente metaanálisis de la enfermedad de Alzheimer se aplicó una estrategia electrónica para que el análisis de datos pudiera continuarse aun después de la publicación del mismo. El grupo de investigadores del *Massachusetts General Hospital* y la *Harvard University* establecieron el AlzGene, una base electrónica que recopila los estudios donde se vinculan polimorfismos con la enfermedad de Alzheimer. Dentro de los datos publicados se observa que el polimorfismo A1298C del gen MTHFR tiene una *odds ratio* superior a 1.25. Debido a que su análisis se basó en un mínimo de tres estudios positivos para el polimorfismo, se puede esperar que la asociación sea fidedigna.<sup>8</sup> En colaboración con el *Alzheimer Research Forum*, los datos de este metaanálisis están disponibles al público y se actualizan periódicamente según los nuevos informes (<http://www.alzforum.org/res/com/gen/alzgene/default.asp>).

Las investigaciones que han informado asociación con los polimorfismos del gen MTHFR parecen provenir solo de la región oriental (Corea, China e Irán), y por el contrario estudios en población norteamericana, inglesa, judía, alemana e italiana, por ejemplo, no han señalado dicha asociación, lo cual podría deberse a diferencias étnicas.<sup>10</sup>

En un novedoso estudio, Wang y colaboradores exploraron en tejido cerebral y linfocitos los patrones de metilación de genes previamente señalados como importantes en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Adicionalmente analizaron la metilación de promotores de genes importantes en la maquinaria epigenética que podrían servir como marcadores globales de una alteración en la enfermedad de Alzheimer. De acuerdo con la distancia de Euclides o la diferencia de metilación absoluta entre grupos, se determinó que los siguientes genes presentaban patrones de metilación anormal: PSEN1, apoE, TFAM (factor A de transcripción mitocondrial), DNMT1 y MTHFR. Sin embargo, la varianza interindividuos fue baja. Por otra parte, la varianza interindividual en las islas de CpG de promotores fue amplia para dos genes: DNMT1 y MTHFR. Los autores consideraron que esto podría deberse a un aumento de cambios epigenéticos o que los epigenomas estuvieran ya en un avanzado nivel de anormalidad desde temprana edad debido a la influencia de factores ambientales.<sup>12</sup>

## El gen MTHFR en México

Existen estimados no oficiales de que 35% de la población mexicana mayor de 65 años padece enfermedad de Alzheimer, es decir aproximadamente 2 millones de mexicanos. En nuestro país no contamos con investigaciones que hayan intentado relacionar la enfermedad de Alzheimer con el metabolismo de los folatos. Sin embargo, sí disponemos de estudios de la prevalencia de los polimorfismos del gen MTHFR. Este gen ha sido asociado en diferentes grupos poblacionales a lo largo del país intentando relacionarlo con distintas patologías como defectos del cierre del tubo neural, preclampsia, cáncer, trombofilias, leucemias, enfermedades cardiovasculares, entre otras. De acuerdo con un estudio multicéntrico, en México se determinó que uno de cada tres mexicanos presenta la variante termolábil de la enzima.<sup>13</sup> En un informe más reciente donde se compararon las prevalencias de dos polimorfismos del gen MTHFR (C677T y A1298C) en poblaciones de México, África Oriental, Francia e Italia, se registró que México presentaba la mayor prevalencia de los alelos C677T y 677TT, así como la menor prevalencia de las variantes de A1298C y 1298CC. Sin embargo, no se encontró una asociación entre la mayor prevalencia de la variante termolábil y el déficit de folatos, por el contrario, la población mexicana estudiada presentó los niveles más altos.<sup>14</sup> En cuanto a la población yucateca se ha estimado que el genotipo C677T se encuentra dentro de los más altos en grupos étnicos del país, rebasando 50%.<sup>4</sup> Yucatán también informa baja prevalencia (10%) del alelo 1298C.<sup>5</sup>

## Nutrigenómica, Alzheimer y el gen MTHFR

La secuenciación del genoma humano y los avances tecnológicos que permiten el análisis de grandes cantidades de información compleja, como la bioinformática y los microarreglos, han llevado al inicio de la "era posgenómica".<sup>1</sup> En México, con el establecimiento de la medicina genómica por medio del Instituto Nacional de Medicina Genómica (Inmegen) se ha iniciado el reto de la investigación médica en el área genómica. Dentro de los proyectos prioritarios del Inmegen se encuentra la nutrigenómica.<sup>15</sup> La genómica nutricional o nutrigenómica se refiere al análisis prospectivo de la interacción del genoma con los elementos de la dieta y cómo el resultado de esta relación modifica el metabolismo celular generando cambios en los perfiles metabólicos que pueden estar asociados con la susceptibilidad y riesgo de desarrollar enfermedades comunes.<sup>1</sup>

Nuestra población mexicana se compone de la mezcla de más de 65 grupos étnicos y es por ello que los resultados preliminares del proyecto del mapa de haplotipos y diversidad genómica mexicana indican rasgos propios de grupos amerindios.<sup>16</sup> Como ya fue mencionado, al parecer el riesgo de enfermedad de Alzheimer solo se presenta en grupos orientales, sin embargo, la heterogeneidad de nuestro pueblo (incluyendo ancestros orientales que cruzaron el estrecho de Bering y poblaron Mesoamérica) requiere del estudio por medio de las herramientas genómicas para determinar

si la alta prevalencia de polimorfismos del gen MTHFR imponen algún riesgo en determinados grupos poblacionales de nuestro país.

Respecto al polimorfismo C677T, la mutación puntual resulta en la sustitución de una valina por alanina en la posición 222, incrementando la  $K_m$  por FAD, con una subsecuente reducción en la actividad enzimática descrita. De acuerdo con la cinética de Michaelis-Menton, esta alteración en la  $K_m$  puede ser compensada mediante dietas ricas en folatos o suplementación con ácido fólico,<sup>17</sup> por lo que en condiciones de adecuada ingesta de folatos, las concentraciones de homocisteína sérica son independientes del C677T o 677TT.<sup>18</sup> De acuerdo con el estudio de Gueant-Rodríguez, nuestra población presentó los niveles más elevados de folatos séricos, sin embargo, cabe mencionar que el universo del cual derivó tal resultado estuvo constituido por residentes de la ciudad de México, en los cuales se esperaban resultados de esta naturaleza. Ignoramos la calidad nutricia (en cuanto a folatos) de nuestra población, en especial la ubicada en áreas rurales y en situación de pobreza o extrema pobreza, por lo que resultaría interesante realizar protocolos nutrigenómicos para determinar no solo el estado nutricional, sino cómo se relaciona con el perfil de susceptibilidad para la enfermedad de Alzheimer y otras entidades clínicas vinculadas con el metabolismo de los folatos y el gen MTHFR.<sup>1,18</sup>

## Conclusiones

Los polimorfismos del gen MTHFR ofrecen un potencial blanco nutrigenómico en población mexicana no solo para enfermedades neuropsiquiátricas sino para todas las entidades clínicas en las que se han vinculado los polimorfismos de este gen. Debido a la alta prevalencia del genotipo C677T, es probable que éste se asocie con la enfermedad de Alzheimer, ya sea suficiente o solamente necesario para el desarrollo de la enfermedad. Con la incorporación de las herramientas genómicas al estudio de las enfermedades será más factible entender el papel de estos polimorfismos en las patologías del sistema nervioso central.

## Referencias

1. Xacur-García F, Castillo-Quan JI, Hernández-Escalante VM, Laviada-Molina H. Genómica nutricional: una aproximación de la interacción genoma-ambiente. *Rev Med Chile* 2008;136:1465-1472.
2. Castillo-Quan JI, Herrera-González A, Pérez-Osorio JM. Insulin-cortisol interaction in depression and other neurological diseases: an alternative hypothesis. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:854-855.
3. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003;26:137-146.
4. González-Herrera L, García-Escalante G, Castillo-Zapata I, Canto-Herrera J, Ceballos-Quintal J, Pinto-Escalante D, et al. Frequency of the thermolabile variant C677T in the MTHFR gene and lack of association with neural tube defects in the State of Yucatan, Mexico. *Clin Genet* 2002;62:394-398.
5. González-Herrera L, Castillo-Zapata I, García-Escalante G, Pinto-Escalante D. A1298C polymorphism of the MTHFR gene and neural tube defects in the state of Yucatan, Mexico. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:622-626.
6. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006;5:949-960.
7. Ueland PM, Hustad S, Schneede J, Refsum H, Vollset SE. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:195-201.

8. **Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE.** Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 2007;39:17-23.
9. **Keikhaee MR, Hashemi SB, Najmabadi H, Noroozian M.** C677T methylenetetrahydrofolate reductase and angiotensin converting enzyme gene polymorphisms in patients with Alzheimer's disease in Iranian population. *Neurochem Res* 2006;31:1079-1083.
10. **Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Shin HY, et al.** Methylenetetrahydrofolate reductase gene and risk of Alzheimer's disease in Koreans. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;3:454-459.
11. **Wang B, Jin F, Kan R, Ji S, Zhang C, Lu Z, et al.** Association of MTHFR gene polymorphism C677T with susceptibility to late-onset Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 2005;27:23-27.
12. **Wang SC, Oelze B, Schumacher A.** Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 2008;3:e2698. doi:10.1371/journal.pone.0002698.
13. **Mutchinick OM, López MA, Luna L, Waxman J, Babinsky VE.** High prevalence of the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase variant in Mexico: a country with a very high prevalence of neural tube defects. *Mol Genet Metab* 1999;68:461-467.
14. **Guéant-Rodríguez RM, Guéant JL, Debard R, Thirion S, Hong LX, Bronowicki JP, et al.** Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 677T and 1298C alleles and folate status: a comparative study in Mexican, West African, and European populations. *Am J Clin Nutr* 2006;83:701-707.
15. **Jiménez-Sánchez G, Silva-Zolezzi I, Hidalgo A, March S.** Genomic medicine in Mexico: initial steps and the road ahead. *Genome Res* 2008;18:1191-1198.
16. Instituto Nacional de Medicina Genómica, México. Avances del proyecto de diversidad genómica de la población mexicana. Disponible en URL: [http://www.inmegen.gob.mx/images/stories/noticias/2008/pdf/diversidad\\_genomica.pdf](http://www.inmegen.gob.mx/images/stories/noticias/2008/pdf/diversidad_genomica.pdf) (Revisado: Julio, 2008).
17. **Gillies PJ.** Nutrigenomics: the Rubicon of molecular nutrition. *J Am Diet Assoc* 2003;103:S50-S55.
18. **Huh HJ, Chi HS, Shim EH, Jang S, Park CJ.** Gene-nutrition interactions in coronary artery disease: Correlation between the MTHFR C677T polymorphism and folate and homocysteine status in a Korean population. *Thromb Res* 2006;117:501-506.

# ¿La maternidad de un padre o... la paternidad de una madre? Transexualidad, reproducción asistida y bioética

Jorge Alberto Álvarez-Díaz<sup>§\*</sup>

Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido en versión modificada: 8 de diciembre de 2008

Aceptado: 12 de diciembre de 2008

## RESUMEN

*La presencia de un hombre transexual embarazado en los medios de comunicación ha hecho repensar al acceso de personas transexuales a la reproducción asistida. La discusión bioética en torno a un caso así debe centrarse en el mejor interés para el menor. Este trabajo inicia con la historia de un hombre transexual legalmente casado con una mujer en el estado de Oregon, Estados Unidos; continúa con un breve repaso de la transexualidad y las características específicas de este caso, con consideraciones especiales en torno a la fertilidad de las personas transexuales. Posteriormente se hacen algunas reflexiones sobre la maternidad y la paternidad, para sugerir algunas consideraciones bioéticas en este novedoso caso.*

### Palabras clave:

*Transexualidad, disforia de género, reasignación sexual, reproducción asistida, bioética*

## SUMMARY

*The presence of a transsexual pregnant male in the mass media has made people reassess if transsexuals should have access to assisted reproduction. The bioethical discussion should focus on the future child best interests. This article describes the story of this transsexual man, legally married to a woman in the state of Oregon in the United States. A brief overview of transsexuality and the specific characteristics of this case, with special considerations towards fertility in transsexual people is included. We suggest reflections on what constitutes motherhood and fatherhood and bioethical considerations brought forth by this groundbreaking event.*

### Key words:

*Transsexuality, gender dysphoria, gender reassignment, assisted reproduction, bioethics*

Recientemente medios de comunicación masiva narraban la historia de un hombre embarazado... Thomas Beatie, esposo de Nancy, posaba ante cámaras fotográficas y contaba su vivencia personal. En resumen: Thomas nació con un cuerpo de mujer (Tracy Langondino, su nombre previo), y siempre estuvo convencido de que era un hombre, así que recurrió a una serie de tratamientos para conseguir el objetivo de adecuar su cuerpo; Thomas es un hombre transexual. Su esposa, Nancy, había sido sometida a una histerectomía debido a una endometriosis severa, y por ello la única opción que quedaba para tener hijos era que Thomas se embarazara. Dejó de administrarse los suplementos de andrógenos, luego de cuatro meses recuperó su ciclo menstrual pero tuvo que acudir a diferentes

médicos debido a que no lo querían tratar; un total de nueve especialistas en reproducción sin respuesta favorable (con burlas por parte de profesionales sanitarios y de su propia familia de origen). De esta forma, acudió a un banco de semen, se inseminó en casa, consiguió un embarazo ectópico con trillizos (sin tratamiento alguno para mejorar su fertilidad), por lo que perdió una trompa de Falopio. Volvió a intentarlo y nuevamente se embarazó, de un solo producto, femenino, con una fecha probable de parto para el tres de julio de 2008, que finalmente ocurrió el 29 de junio. No se trata de una historia de ciencia ficción. Es un caso real narrado en primera persona<sup>1</sup> que mezcla aspectos bioéticos y biojurídicos nunca antes observados, y sobre los cuales hay que reflexionar.

<sup>§</sup>Médico sexólogo clínico, magíster en bioética. Doctorando en el Programa de Ciencias Sociosanitarias y Humanidades Médicas, Universidad Complutense de Madrid. Becario del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), México. Premio en Bioética "Manuel Velasco-Suárez 2007" PAHEF-PAHO/WHO, y único responsable por los puntos de vista expresados que no reflejan necesariamente la opinión o política de la Pan American Health and Education Foundation o de la Pan American Health Association.

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jorge Alberto Álvarez-Díaz. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Plaza de Ramón y Cajal s/n, Unidad de Historia de la Medicina, pabellón IV, sótano, despacho 3, 28040 Madrid, España. Tel.: (+34) 913 941 521. Fax: (+34) 913 941 803. Correo electrónico: bioetica\_reproductiva@hotmail.com

## ¿Qué es la transexualidad?

No es el espacio para hacer una revisión sobre todo lo relacionado a la clínica con pacientes transexuales, así que los comentarios van encaminados a analizar e intentar comprender la situación personal sin precedentes de Thomas.

Existen mitos desde antiguo para tratar de explicar el origen de las diferencias sexuales; más de uno hace referencias a hermafroditismos o a condiciones transexuales.<sup>2</sup> Las grandes clasificaciones diagnósticas que consideran el aspecto mental son el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales o DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; publicado por la *American Psychiatric Association*; su última versión es la cuarta, de 1996, con una revisión de 2000, conocida como DSM-IV-TR) y la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud, CIE (o ICD, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, publicada por la Organización Mundial de la Salud, cuya última versión es la décima, conocida como CIE-10). Tanto el DSM-IV-TR como la CIE-10 reconocen una serie de condiciones (no enfermedades) denominados como trastornos de identidad sexual o trastornos de identidad de género.<sup>3</sup>

Aunque socialmente no hay una distinción entre transgéneros y transexuales, la transfobia se expresa hacia ambos (pudiendo darse el caso de que transgéneros queden dentro de alguno de los trastornos de identidad de género, como el caso del travesti no fetichista).<sup>4</sup> La transfobia es el miedo con agresión hacia transexuales, que al no identificarlos adecuadamente por la sociedad, en realidad el miedo y agresión se enfoca en toda la población transgénero. En lo siguiente se habla exclusivamente de transexuales y no de otros trastornos de identidad de género. Sin utilizar la palabra en su propia historia, al leerla resulta claro que Thomas vivió la transfobia; evidentemente no hay mucho que decir de la no eticidad del comportamiento transfóbico.

El sexo es el conjunto de características físicas y biológicas heredadas que sitúan a un individuo en algún punto de un continuo que tiene en los extremos individuos reproductivamente complementarios (más complejo que ser simplemente "hombre" o "mujer", ya que en ese continuo está justo en medio el hermafroditismo verdadero; además, una serie de estados intersexuales y disgenesias gonadales con fenotipos masculino y femenino).<sup>5</sup> Por otra parte, la identidad sexual corresponde a la sensación de pertenencia o no a un determinado sexo.<sup>5</sup> La transexualidad tiene como característica principal que la identidad sexual no se corresponde con el sexo: un individuo con fenotipo masculino tiene la convicción de ser una mujer atrapada en ese cuerpo, o un individuo con fenotipo femenino tiene la convicción de ser un hombre atrapado en ese cuerpo. Desde luego, hay una serie de criterios diagnósticos para identificar adecuadamente este grupo de la población y así poder tratarla.<sup>6</sup>

Una vez que una persona tiene el diagnóstico de ser una mujer transexual (un individuo con fenotipo masculino pero con la convicción de ser una mujer) o de ser un hombre transexual (un individuo con fenotipo femenino pero con la convicción de ser un hombre), estaría la disyuntiva del

tratamiento: modificar la identidad sexual para hacerla coincidir con el cuerpo, o adecuar el cuerpo a la identidad sexual. Existen consensos en que las terapias que intentan modificar la orientación sexual, conocidas como terapias reparativas o terapias de conversión, son no éticas (tanto por la Asociación Americana de Psicología<sup>7</sup> como por la Asociación Americana de Psiquiatría),<sup>8</sup> heterosexistas<sup>9</sup> y, por tanto, discriminatorias en contra de los derechos sexuales<sup>10</sup> de homosexuales y lesbianas. Así como la evidencia científica disponible muestra que no es posible cambiar la orientación sexual de un ser humano, la evidencia científica disponible también muestra que no es posible modificar o cambiar la identidad sexual; con ello, queda claro que el tratamiento de elección para personas transexuales es adecuar el cuerpo a su identidad sexual.<sup>11</sup> Así lo asume la *Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association*,<sup>12</sup> la asociación que mayor investigación realiza en el mundo respecto a la transexualidad (tanto básica como clínica). De esta forma, si la *lex artis* en el tratamiento de este grupo de población es el proceso de adecuación sexual, esto es lo que éticamente es admisible.<sup>13</sup>

El proceso de adecuación sexual es largo y complejo pero necesario para la salud sexual plena de estas personas.<sup>14</sup> Inicia con una fase de diagnóstico y psicoterapia (de tres a seis meses), continúa con la valoración endocrinológica y el tratamiento hormonal (un año y medio a dos años en esta fase inicial, pero con control posterior para toda la vida),<sup>15</sup> posteriormente un periodo de psicoterapia (o experiencia de vida real dentro del nuevo género, ya que hay repercusiones personales, familiares y sociales por todo el proceso;<sup>16</sup> un año y medio a dos años más), para poder llegar a las cirugías de adecuación sexual. Éstas incluyen en las mujeres transexuales: mamoplastia, vaginoplastia y cirugía facial y corporal estética (feminización de frente y cigoma, rinoplastia, gonioplastia, mentoplastia, tiroplastia, liposucción y lipoescultura).<sup>17</sup> No siempre es estrictamente necesario someterse a todas ellas, depende de cada caso. Los hombres transexuales se someten a mastectomía, histerectomía y anexectomía, y faloplastia, que puede ser una reconstrucción por colgajos (permite un tamaño de pene promedio, con resultados plásticos estéticos aceptables, pero generalmente poco sensible y casi sin capacidad erógena),<sup>18</sup> o bien, una metaidoioplastia o metaidoplastia (reconstrucción de un clítoris hipertrofiado por el tratamiento hormonal, y por ello con la estimulación erógena preservada;<sup>19</sup> sin embargo, generalmente es un micropene sin capacidad penetrativa).

El caso particular de Thomas cubrió todos los criterios diagnósticos, pero en el tratamiento no quiso pasar por la histerectomía y anexectomía ni faloplastia, para preservar sus derechos reproductivos, ya que, en sus palabras "el deseo de tener un hijo biológico no es un deseo de un hombre o de una mujer, sino un deseo humano".<sup>1</sup>

La adecuación sexual de personas transexuales es todo un reto para el derecho. Por un lado, hay que considerar el nuevo estado civil<sup>20</sup> y determinar si se consigna el cambio en algún documento o si desaparece del todo en los registros. Además, se considera que los cambios jurídicos son dese-

bles y éticos en tanto estos ayudan al bienestar social de estas personas.<sup>21</sup> Thomas no requería legalmente de las cirugías a las que no se sometió para su cambio legal de sexo. Ahora, legalmente es un hombre (de modo que por ello pudo contraer matrimonio civil con Nancy).

## La fertilidad de personas transexuales

La vaginoplastia conlleva la remoción de los testículos y con ello, esterilidad. La histerectomía y anexectomía también conllevan esterilidad, entendida como la incapacidad de concebir;<sup>22</sup> en ambos casos de tipo secundario debido a la cirugía.

La población estéril o infértil (incapaz de producir un hijo vivo) se ha beneficiado con los tratamientos modernos de técnicas de reproducción humana asistida (TRHA), que incluyen técnicas simples (inseminación intrauterina) o complejas (fecundación *in vitro* con transferencia de embriones [FIV], inyección intracitoplásmica del esperma [ICSI], y las variantes de éstas). Una mujer transexual pudo haber criopreservado semen y así tener la posibilidad de descendencia genéticamente relacionada. Un hombre transexual, por su parte, puede vitrificar los ovocitos y así también tener descendencia genéticamente relacionada. Además, ambos podrían criopreservar tejido gonadal. En realidad, dependiendo de si se trata de un hombre o una mujer transexual y la pareja con la cual se puede unir, las posibilidades teóricas de ofrecerles tratamiento son muchas (Cuadro I).

Thomas pudo acceder al embarazo de un modo relativamente sencillo debido a que no se realizó ni la histerectomía ni la anexectomía; sólo le bastaba dejar de administrarse los andrógenos y recuperar su ciclo menstrual espontáneamente, tal como ocurrió. De esta manera pudo conseguir el embarazo mediante una TRHA simple, tal como la inseminación intrauterina. En sus propias palabras, se veía a sí mismo como su propio subrogado de la gestación, dado que su identidad sexual no ha variado: se visualizaba como un hombre que estaba gestando para poder ser padre y Nancy madre. La situación es sumamente compleja: psicosexualmente su identidad es de hombre (de ahí que pudo pasar por el tratamiento de adecuación sexual), socialmente es un hombre (tiene ese aspecto fenotípico, a tal grado que gran parte de la familia de Nancy ni siquiera sabía que era un hombre transexual hasta antes de la mediatización del evento), y legalmente es un hombre... ¿Puede visualizarse esta situación, cuando llegue un hombre a un hospital a solicitar el servicio de atención de parto? Difícil. Pero sucedió. Aunque estaba programado para una cesárea, afortunadamente se trató de un parto eutócico. Además de estas situaciones complejas en lo social y en lo jurídico, hay algunas otras consideraciones éticas que hacer en un caso así.

## Paternalidad y maternidad

Cada vez más, con programas de donación de semen, ovodonación, o donación de embriones, parece aclararse

que el factor decisivo en la paternidad o en la maternidad es el cuidado. Al menos, la tendencia parece ser esa: lo habitual es considerar que los donadores de gametos no tienen una vinculación más importante que la pareja que fungirá como los padres sociales. De otra forma no se puede hablar de donación.

Otra tendencia es reconocer que las parejas no heterosexuales pueden criar bien a un hijo. Al realizar revisiones en la literatura científica especializada, se puede ver que los estudios muestran que los hijos que crecen en familias con madres lesbianas<sup>23-25</sup> o con padres homosexuales<sup>26-30</sup> no tienen ninguna repercusión negativa; por el contrario, parece ser que su desarrollo es mejor. Esto ha llevado a la Asociación Americana de Pediatría a recomendar que las parejas no heterosexuales puedan adoptar.<sup>31</sup> También ha llevado a los profesionales de la medicina reproductiva a preguntarse si se puede poner algún tipo de límite en el tratamiento de no heterosexuales.<sup>32</sup> La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva ha redactado una Declaración de Ética donde se dice que no es éticamente admisible negar el acceso de los tratamientos de TRHA para personas solas, homosexuales y lesbianas por su sola condición.<sup>33</sup> De esta manera, parece claro que si se niega la posibilidad de tener hijos a parejas no heterosexuales (ya sea por medio de tratamiento médico con TRHA o la vía legal de la adopción) es por algún prejuicio religioso o social, y no por la evidencia científica disponible respecto al buen desarrollo de los menores en estas familias.<sup>34</sup>

Recordando que los derechos humanos son de primera, segunda y tercera generación, y que los derechos sexuales y reproductivos pertenecen a la tercera generación, es indudable hoy en día que los derechos sexuales y reproductivos son derechos humanos. Pero una cosa es hablar de ellos en el aspecto teórico y otra en su aplicación práctica. Decir que las personas transexuales tienen los mismos derechos humanos resulta una obviedad, pero en el caso de los derechos sexuales y reproductivos es difícil exigirlos o facilitar las condiciones de su ejercicio libre en la sociedad.<sup>35</sup> La realidad indica que siguen existiendo prejuicios respecto a ofrecer el tratamiento con TRHA a parejas no heterosexuales.<sup>36</sup> Thomas cuenta que lo primero que intentaron hacer los profesionales de la medicina reproductiva fue derivarlo a psicología para evaluar su solicitud de tratamiento para embarazarse. Con el argumento de que tiene los mismos derechos humanos que el resto de la población, ¿se le puede ofrecer el tratamiento sin ninguna otra consideración? Hay que analizarlo un poco más.

## Consideraciones bioéticas

Si bien por un lado es cierto que las parejas heterosexuales no se someten a ningún tipo de revisión para permitirles tener hijos, se asume socialmente que no habrá problemas mayores precisamente por la heterosexualidad de la pareja (aunque se sepa que la violencia intrafamiliar, predominante en parejas heterosexuales sobre las homosexuales, puede afectar a los hijos,<sup>37</sup> que habrá algunos niños que vivan

**Cuadro I.** Posibilidades teóricas del uso de TRHA por pacientes transexuales, dependiendo del tipo de pareja con quien convivan bajo el a tratamiento, pero que puede contarse con gametos criopreservados por alguna de las dos partes.

	Hombre con capacidad reproductiva	Hombre sin capacidad reproductiva	Mujer con capacidad reproductiva	Mujer sin capacidad reproductiva
Hombre transexual (FTM) con capacidad reproductiva	TRHA simple: IUI, embarazo del hombre transexual con semen de la pareja  TRHA compleja: útero subrogado (ovocitos del hombre transexual y semen de la pareja)	TRHA simple: IUI, embarazo del hombre transexual con semen de donante  TRHA compleja: útero subrogado con semen de donante (y ovocitos del hombre transexual)	TRHA simple: IUI, embarazo de mujer con capacidad reproductiva con semen de donante	TRHA simple: IUI, embarazo del hombre transexual con semen de donante  TRHA compleja (si la mujer es factor uterino): útero subrogado, con ovocitos del hombre transexual y semen de donante
Hombre transexual (FTM) sin capacidad reproductiva	TRHA compleja: útero subrogado con ovocitos criopreservados del hombre transexual y semen de la pareja  TRHA compleja: útero subrogado con ovodonación y semen de la pareja	TRHA compleja: útero subrogado con ovocitos criopreservados del hombre transexual y de donante  TRHA compleja: útero subrogado con ovodonación y semen de donante	TRHA simple: IUI, embarazo de la mujer con semen de donante  TRHA compleja: FIV, embarazo de la mujer con ovocitos criopreservados del hombre transexual y semen de donante	TRHA compleja (si la mujer es factor uterino): útero subrogado con ovocitos de la mujer y semen de donante  TRHA compleja (si la mujer es factor uterino): Útero subrogado con ovocitos criopreservados del hombre transexual y semen de donante
Mujer transexual (MTF) con capacidad reproductiva	TRHA compleja: útero subrogado con ovodonación y semen del hombre o de la mujer transexual	TRHA compleja: útero subrogado con ovodonación y semen de la mujer transexual	TRHA simple: IUI, embarazo de la mujer con esperma de la mujer transexual	TRHA compleja: útero subrogado (si la mujer es factor uterino) con ovodonación y semen de la mujer transexual
Mujer transexual (MTF) sin capacidad reproductiva	TRHA compleja: útero subrogado con ovodonación y semen del hombre  TRHA compleja: útero subrogado con ovodonación y semen criopreservado de la mujer transexual	TRHA compleja: útero subrogado con ovodonación y semen criopreservado de la mujer transexual  TRHA compleja: útero subrogado con ovodonación y semen de donante	TRHA simple: IUI, embarazo de la mujer con esperma criopreservado de la mujer transexual  TRHA simple: IUI, embarazo de la mujer con esperma de donante	TRHA compleja: Útero subrogado (si es factor uterino) con ovodonación y semen criopreservado de la mujer transexual  TRHA compleja: útero subrogado (si es factor uterino) con ovodonación y semen de donante

FTM=female to male (mujer a hombre); MTF=male to female (hombre a mujer); IUI=Intrauterine insemination.

situaciones que aumenten su vulnerabilidad,<sup>38</sup> o que los abusadores sexuales son primordialmente miembros heterosexuales de la familia, en proporción de 11:1 respecto de los abusadores homosexuales).<sup>39</sup> Sin embargo, si ahora grandes e importantes asociaciones de profesionales han basado sus opiniones respecto a la adopción de parejas no heterosexuales o el acceso a tratamiento con TRHA para estas parejas, es debido a que los estudios científicos han mostrado que no habría problemas en el desarrollo de los hijos. Pero habría que analizar esto en parejas con uno o ambos miembros transexuales. Grandes bioeticistas, ya sea en una línea laica como Diego Gracia o en una confesional como Javier Gafo, han repetido en innumerables ocasiones que para hacer una buena bioética hay que analizar bien los hechos. Luego, lo primero que hay que analizar respecto a los hechos (no dogmas o prejuicios) es el bienestar de los hijos de personas transexuales.

Hay pocos estudios empíricos relacionados con este tema; son relativamente abundantes los trabajos publicados que teorizan sobre la situación de las personas transexuales, sobre sus familias (ascendientes y descendientes) o sus entornos sociales (laborales, etc.). Se han hecho algunos con hijos de personas transexuales nacidos antes del proceso de la adecuación sexual (y, por tanto, sin ayuda de TRHA). Se sabe que cuando uno de los padres pasa por un proceso de adecuación sexual, los hijos pueden presentar problemas relacionados con la ruptura familiar o el proceso mismo del progenitor, pero que con terapia pueden superarse.<sup>40</sup> Se ha encontrado que su desarrollo psicosexual, salud mental, relaciones familiares y relaciones con sus compañeros no se ven afectadas, y, por el contrario, padecen menos de depresión, y es menos probable que reporten abuso, persecución o victimización por parte de sus compañeros.<sup>41</sup> Otros estudios han mostrado que la adaptación a este cambio de los

supuesto de que cuando se habla de “capacidad reproductiva” se habla de la producción de gametos de buena calidad al momento de acudir

Hombre transexual (FTM) con capacidad reproductiva	Hombre transexual (FTM) sin capacidad reproductiva	Mujer transexual (MTF) con capacidad reproductiva	Mujer transexual (MTF) sin capacidad reproductiva
TRHA simple: IUI, embarazo de cualquiera de los hombres transexuales con semen de donante	TRHA simple: IUI, embarazo del hombre transexual con capacidad reproductiva con semen de donante	TRHA simple: IUI, embarazo del hombre transexual con semen de la mujer transexual	TRHA simple: IUI, embarazo del hombre transexual con semen de donante
TRHA compleja: FIV, embarazo de alguno de los hombres transexuales con ovocitos del otro hombre transexual	TRHA compleja: útero subrogado con ovocitos del hombre transexual con capacidad reproductiva y semen de donante	TRHA compleja: FIV, ICSI o útero subrogado con ovocitos del hombre transexual y semen de la mujer transexual	
TRHA simple: IUI, embarazo del hombre transexual con capacidad reproductiva y semen de donante	TRHA compleja: útero subrogado con ovocitos criopreservado de alguno de los hombres transexuales y semen de donante	TRHA compleja: útero subrogado, con ovocitos criopreservados del hombre transexual y semen de la mujer transexual	TRHA compleja: útero subrogado con ovocitos criopreservados del hombre transexual y semen criopreservado de la mujer transexual
TRHA compleja: útero subrogado, con ovocitos del hombre transexual con capacidad reproductiva y semen de donante	TRHA compleja: útero subrogado con ovodonación y semen de donante	TRHA compleja: útero subrogado con ovodonación y semen de la mujer transexual	TRHA compleja: útero subrogado con ovodonación y semen de donante
TRHA simple: IUI, embarazo del hombre transexual con semen de la mujer transexual	TRHA compleja: útero subrogado con ovocitos criopreservados del hombre transexual y semen de la mujer transexual	TRHA compleja: útero subrogado con ovodonación y semen de alguna de las mujeres transexuales	TRHA compleja: útero subrogado con ovodonación y semen de la mujer transexual con capacidad reproductiva (o con semen criopreservado de quien no la tiene)
TRHA compleja: útero subrogado con ovocitos del hombre transexual y semen de la mujer transexual	TRHA compleja: útero subrogado con ovodonación y semen de la mujer transexual		
TRHA simple: embarazo del hombre transexual con semen criopreservado de la mujer transexual (o de donante)	TRHA compleja: útero subrogado con ovocitos criopreservados del hombre transexual (o de donante) con semen criopreservado de la mujer transexual (o de donante)	TRHA compleja: útero subrogado con semen de la mujer transexual (o criopreservado de la otra) y ovodonación	TRHA compleja: útero subrogado con ovodonación y semen criopreservado de alguna de las mujeres transexuales (o de donante)
TRHA compleja: útero subrogado con ovocitos del hombre transexual y semen criopreservado de la mujer transexual (o de donante)			

padres es mejor llevada a menor edad del hijo, y lo que empeora su proceso de adaptación es el nivel de conflicto familiar, no el proceso de la adecuación sexual parental en sí mismo.<sup>42,43</sup> Si no hay conflicto entre los padres, el ajuste de los hijos al cambio parental es mucho mejor.<sup>44</sup>

Respecto al acceso a TRHA tampoco abundan los datos. Si bien hay varias posibilidades teóricas de tratamiento dependiendo del tipo de pareja formada por la persona transexual (Cuadro I), aún no es algo generalizado ofrecer TRHA a las personas transexuales. Uno de los primeros trabajos que reflexiona al respecto se pregunta si es éticamente admisible proveer una inseminación a una pareja con un hombre transexual, sin llegar a una recomendación clara, aun considerando que fuese la mujer (y no el hombre transexual, como el caso de Thomas) quien llevara el embarazo.<sup>45</sup> Enseguida surgieron comentarios acerca de que era difícil evaluar la responsabilidad del programa de

reproducción asistida en el posible desarrollo de los hijos con padres transexuales<sup>46</sup> (ya que, en todo caso, tendría la misma responsabilidad que el desarrollo de los hijos de padres heterosexuales). El debate iniciado hizo notar que, si bien no es la constante la demanda de tratamiento por parte de personas transexuales, la historia ha mostrado con mujeres lesbianas que al existir más opciones de tratamiento, éstas son solicitadas;<sup>47</sup> de este modo no habría por qué pensar algo distinto al comportamiento con transexuales si se les ofrece criopreservación de esperma, vitrificación de ovocitos, o criopreservación de tejido gonadal.<sup>48</sup> Profesionales con amplia experiencia tratando desde el área psicológica a parejas de lesbianas, han dudado si la inseminación debe extenderse a parejas con una mujer y un hombre transexual,<sup>49</sup> considerándose por otras visiones como un comportamiento discriminatorio hacia una minoría como las personas transexuales.<sup>50</sup> Se ha respondido que la negativa

temporal a este tipo de extensiones en el tratamiento hacia parejas con un hombre transexual debe ser considerada con cautela, al no tener estudios a largo plazo acerca del desarrollo de los hijos en este tipo de parejas.<sup>51</sup>

Dentro de las discusiones bioéticas se tiende, en ocasiones, a hablar de si algo es natural o no. Con tales argumentos también ha sido criticado el caso de Thomas. Pero hay que recordar, como bien dice un editorial de *Nature*, la estimación de lo que es natural o no tiene importancia evolutivamente, ya que aquello que tenga aspecto no natural puede ser peligroso... pero rápidamente apunta que esto es, fundamentalmente, emocional y no racional. El editorial de *Nature* destaca lo mismo que hace Thomas con sus propias palabras: el deseo de tener un hijo es profundamente humano. Termina diciendo: "en última instancia, nuestro concepto visceral de lo que es 'natural' depende de lo que estamos acostumbrados, y seguirá evolucionando a medida que la tecnología lo hace. Pero mientras tanto, no debemos permitirle que nos distraiga de la consideración racional de las más profundas e importantes cuestiones éticas. En el caso de Beatie y su esposa, las preguntas elementales son la salud, la seguridad y la seguridad emocional del niño. Tratar de decidir esas cuestiones simplemente por fijación en una definición arbitraria es, por naturaleza, tonto".<sup>52</sup>

En esta línea hay que reflexionar primero si tiene sentido seguir haciendo uso del argumento de lo natural. En español, natural es un adjetivo que significa "perteneciente o relativo a la naturaleza o conforme a la cualidad o propiedad de las cosas".<sup>53</sup> Tradicionalmente se ha entendido como su antónimo el vocablo artificial, que significa "hecho por mano o arte del hombre".<sup>54</sup> Con ello hay que recordar que natural proviene del latín *naturalis*, y éste a su vez del griego *physis*, o naturaleza. En el mundo griego, un mundo fisiológico entendido como naturalista, lo ético era buscar lo que era natural y ayudar a su realización; de esta manera es que desde entonces ha existido una condena a lo artificial. Sin embargo, ese fue el mundo griego, con una filosofía teleológica que admitía fines intrínsecos naturales hoy difícil de sostener razonablemente. A pesar de ello, se sigue utilizando el vocablo natural y una relativa condena ética a lo artificial. Si lo artificial es creado por el ser humano, ¿cómo entender lo natural en el mundo biomédico contemporáneo, donde las TRHA, los trasplantes de células, tejidos y órganos, el uso de marcapasos, prótesis, diálisis, antibióticos, quimioterapias y demás fármacos, cirugía tradicional y hasta robótica, etc., son ejemplos de infinidad de elementos artificiales en la atención de la salud humana? Hay que hacer unos comentarios al respecto.

El editorial de *Nature* dice que lo natural "depende de lo que estamos acostumbrados, y seguirá evolucionando a medida que la tecnología lo hace". ¿Por qué? Por que en esta línea de pensamiento "el límite entre lo que es natural y lo que no lo es lo fijamos convencionalmente".<sup>55</sup> Esto lo ha hecho el ser humano a lo largo de toda su historia, más aún, de su evolución, sin darse cuenta. Evolutivamente, el ser humano es la única especie que no se ha adaptado al medio (la tesis clásica darwiniana) sino que ha adaptado el medio, lo ha adaptado para sí mismo con el ejercicio de la intelligen-

cia (ésta es su superioridad evolutiva, ya que biológicamente, bien se sabe, es un ser bastante deficitario). Sin embargo, otra característica del ser humano que le ha permitido evolucionar es la ética. Entendida como algo que surge con la evolución de la especie, la ética (englobando los comportamientos considerados como éticos y los no éticos) tiene un valor de supervivencia para la especie.<sup>56</sup> Otras especies dejan morir a los ejemplares deficitarios, y el ser humano no (de ahí el gran tema pendiente de los estudios sobre bioética y discapacidad). Así pues, si es intrínseco al proceso evolutivo del ser humano el desarrollo y aplicación de su inteligencia, lo es también el desarrollo y aplicación de la ética. Solamente de esta forma es que se puede entender la noción de cambio en la idea de lo "natural".

En el caso específico de Thomas, la inteligencia humana ha hecho desarrollar criterios diagnósticos y terapéuticos para personas transexuales, y dentro del campo ético se indica que lo que hay que hacer es brindarle lo que dice la *lex artis* (el proceso de adecuación sexual) dentro del marco consensuado de los derechos humanos. En el pasado no podría entenderse igual antes del desarrollo de los criterios diagnósticos y terapéuticos de la transexualidad, o antes del desarrollo de los derechos humanos. Así pues, lo natural hoy en día sería hacer este tipo de tratamientos y no negarlos por prejuicios sociales o religiosos.

## Epílogo

Dice Ortega y Gasset que un epílogo es lo que se dice cuando se ha terminado de decir lo que había que decir. Ya se ha dicho algo crucial: no existen antecedentes para un caso como el de Thomas Beatie, ni estudios a largo plazo acerca del bienestar de los hijos con padres transexuales, y esto ha sido el argumento para considerar que las TRHA no deben proveerse a este grupo de la población. Se pueden hacer las siguientes consideraciones: primero, las personas transexuales tienen los mismos derechos humanos (sexuales y reproductivos) que el resto de la población; segundo, no es posible que el estado democrático moderno se desarrolle con discriminación hacia grupos minoritarios; tercero, los datos de estudios hasta la fecha no muestran que los hijos de padres transexuales tengan más problemas que los hijos de padres heterosexuales; cuarto, al inicio de las TRHA (fecundación *in vitro* en 1978)<sup>57</sup> tampoco se tenían datos acerca del bienestar biológico, psicológico o social de los futuros hijos producto de estas técnicas novedosas. Con estas consideraciones, podría decirse que, en este momento, no hay un argumento lo suficientemente sólido desde el punto de vista científico y clínico para no recomendar dar tratamiento con TRHA a personas transexuales, pero a la vez no hay argumentos contundentes a su favor: hay que analizar detenidamente caso a caso. El papel de los comités de bioética es fundamental en aspectos tan delicados como este tipo de decisiones. Toda unidad médica que ofrezca TRHA debe contar con un comité de bioética para resolver de la mejor manera estas situaciones.

## Agradecimientos

A los revisores anónimos de *Gaceta Médica de México*, cuyos acertados y valiosos comentarios sin duda ayudaron a aclarar algunas ideas y a enriquecer el contenido del artículo.

## Referencias

1. **Beatie T.** Labor of love. *Advocate* 2008;1005:24. Disponible en [http://www.advocate.com/issue\\_story\\_ektid52664.asp](http://www.advocate.com/issue_story_ektid52664.asp)
2. **Gastó-Ferrer C.** Transexualidad. Aspectos históricos y conceptuales. *C Med Psicosom* 2006;78:13-20.
3. **Gómez-Gil E, Esteve-de Antonio I, Bergero-Miguel T.** La transexualidad, transexualismo o trastorno de la identidad de género en el adulto: Concepto y características básicas. *C Med Psicosom* 2006;78:7-12.
4. **Salin-Pascual RJ.** Aportaciones para la comprensión de las personas transexuales y el entendimiento de la relación entre el cuerpo y la mente. *Rev Mex Neuroci* 2007;8:575-585.
5. **Álvarez-Díaz JA.** Corporalidad y sexualidad. Aportaciones desde la esterilidad. *Arch Hispanoamer Sexol* 2002;8:73-112.
6. **Díaz-Morfa J.** Disforia de género. *Sexología Integral* 2007;4:83-88.
7. Editorial. APA passes resolution on homosexuality conversion therapy. *Behavioral Health Treatment* 1997;2:5.
8. **Halpert SC.** "If It Ain't Broke, Don't Fix It": Ethical considerations regarding conversion therapies. *Intl J Sex Gender Studies* 2000;5:19-35.
9. **Zucker KJ.** The politics and science of "reparative therapy". *Arch Sex Behav* 2003;32:399-402.
10. Asociación Mundial de Salud Sexual. Derechos sexuales y reproductivos. Disponible en [http://www.worldsexology.org/about\\_sexualrights\\_spanish.asp](http://www.worldsexology.org/about_sexualrights_spanish.asp)
11. **Becerra A.** Transexualismo: diagnóstico y tratamiento médico. *Endocrinol Nutr* 2004;51:26-32.
12. **Meyer W III, Bockting W, Cohen-Kettenis P, Coleman E, Di-Ceglie D, Devor H, et al.** Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association's. The standards of care for gender identity disorders-Sixth version. *International Journal of Transgenderism* 2001;5. Disponible en [http://www.symposium.com/ijt/soc\\_01/index.htm](http://www.symposium.com/ijt/soc_01/index.htm)
13. **Álvarez-Díaz JA.** Transliberación de la corporalidad: Transitando la transexualidad desde la bioética. *Neurol Neurocir Psiquiat* 2004;37:179-188.
14. **Fernández Sánchez-Barbudo M.** Relaciones de pareja y sexualidad en personas transexuales. *C Med Psicosom* 2006;78:47-54.
15. **Puig-Domingo M, Halperin-Rabinovich I.** Papel del endocrinólogo en el diagnóstico y tratamiento de la transexualidad. *C Med Psicosom* 2006;78:24-29.
16. **Godás-Sieso T.** Repercusiones personales, familiares, sociales y laborales de la transexualidad. *C Med Psicosom* 2006;78:21-23.
17. **Mañero-Vázquez I, Montull-Vila P.** La cirugía de reasignación sexual de hombre a mujer. *C Med Psicosom* 2006;78:30-39.
18. **Casado-Pérez C, Rodríguez-Vegas JM, Ruiz-Alonso E, Peña-Alonso A.** Faloplastia en un cambio de sexo de mujer a hombre con un colgajo sensible pediculado anterolateral de muslo. *Cir Plast Iberlatinamer* 2005;31:175-182.
19. **Mañero-Vázquez I, Jiménez-Cano C, Montull-Vila P.** Cirugía de reasignación sexual de mujer a hombre. *C Med Psicosom* 2006;78:40-46.
20. **Kindelán-Arias Z, Odio-Mendoza M, Rivera-Rodón G.** El transexualismo: un nuevo reto de las normas del registro del estado civil. *Santiago* 2004;105:30-40.
21. **Rodrigues-Vieira T.** Bioética y transexualidad en el Brasil y en el derecho comparado. En: *Álvarez-Díaz JA, Campbell-Manjarrez U (Comp.)*. Bioética en perspectiva. Ciudad Juárez: Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, 2008; pp 171-189. Disponible en URL: [http://issuu.com/publicauaci/docs/bio\\_ticabook](http://issuu.com/publicauaci/docs/bio_ticabook)
22. **Fathalla MF, Rosenfield A, Indriso C, Sen DK, Ratman SS.** Salud reproductiva: problemas mundiales. En: *Rosenfield A, Fathalla F (ed)*. Manual de Reproducción Humana (FIGO). Madrid: The Parthenon Publishing Group, 1994; pp 386-399.
23. **Baetens P, Brewaers A.** Lesbian couples requesting donor insemination: an update of the knowledge with regard to lesbian mother families. *Hum Reprod Update* 2001;7:512-519.
24. **Anderssen N, Amlic C, Ytterov EA.** Outcomes for children with lesbian or gay parents. A review of studies from 1978 to 2000. *Scand J Psychol* 2002;43:335-351.
25. **Hunfeld JA, Fauser BC, de Beaufort ID, Passchier JP.** Child development and quality of parenting in lesbian families: no psychosocial indications for a priori withholding of infertility treatment. A systematic review. *Hum Reprod Update* 2002;8:579-590.
26. **Miller B.** Gay fathers and their children. *Fam Coord* 1979;28:544-552.
27. **Bozett FW.** Gay men as fathers. En: *Hanson S, Bozett FW (eds)*. Dimensions of fatherhood. Beverly Hills, CA: Sage, 1985; pp 327-352.
28. **Bigner JJ, Bozett FW.** Parenting by gay fathers. *Marriage Fam Rev* 1989;14:155-175.
29. **Bailey JM, Bobrow D, Wolfe M, Mikach S.** Sexual orientation of adult sons of gay fathers. *Dev Psicol* 1995;31:124-129.
30. **Bigner JJ.** Raising our sons: gay men as fathers. *J Gay Lesbian Soc Serv* 1999;10:61-68.
31. American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health. Coparent or second-parent adoption by same-sex parents. *Pediatrics* 2002;109:339-340.
32. **Capen K.** Can doctors place limits on their medical practices? *Can Med Assoc J* 1997;156:839-840.
33. The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Access to fertility treatment by gays, lesbians, and unmarried persons. *Fertil Steril* 2006;86:1333-1335.
34. **Lobaugh ER, Clements PT, Averill JB, Olguin DL.** Gay-male couples who adopt: challenging historical and contemporary social trends toward becoming a family. *Perspect Psychiatr Care* 2006;42:184-195.
35. **Miller AM.** Uneasy promises: sexuality, health, and human rights. *Am J Public Health* 2001;91:861-864.
36. **Hunfeld JAM, Passchier J, Bolt LLE, Buijsen MAJM.** Protect the child from being born: arguments against IVF from heads of the 13 licensed Dutch fertility centres, ethical and legal perspectives. *J Reprod Infant Psychol* 2004;22:279-289.
37. **Sully P.** Domestic violence and children: the case for joined-up working. *J Fam Health Care* 2008;18:9-13.
38. **McDougall T.** Safeguarding vulnerable children. *Paediatr Nurs* 2008;20:14-17.
39. **Freund K, Watson RJ.** The proportions of heterosexual and homosexual pedophiles among sex offenders against children: an exploratory study. *J Sex Marital Ther* 1992;18:34-43.
40. **Sales J.** Children of a transsexual father: a successful intervention. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1995;4:136-139.
41. **Freedman D, Tasker F, Di Ceglie D.** Children and adolescents with transsexual parents referred to a specialist gender identity development service: A brief report of key developmental features. *Clinical Child Psychology & Psychiatry* 2002;7:423-432.
42. **White T, Ettner R.** Disclosure, risks and protective factors for children whose parents are undergoing a gender transition. *J Gay & Lesbian Psychother* 2004;8:129-145.
43. **White T, Ettner R.** Adaptation and adjustment in children of transsexual parents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:215-221.
44. **Du Rocher Schudlich TS, Cummings EM.** Parental dysphoria and children's adjustment: marital conflict styles, children's emotional security, and parenting as mediators of risk. *J Abnorm Child Psychol* 2007;35:627-639.
45. **Di Brothers D, Ford WCL.** University of Bristol Centre for Reproductive Medicine Ethics Advisory Committee. Gender reassignment and assisted reproduction. An ethical analysis. *Hum Reprod* 2000;15:737-738.
46. **Jones HW Jr.** Gender reassignment and assisted reproduction. *Hum Reprod* 2000;15:987.
47. **Hodgen GD.** Perspectives in human reproduction. *Hum Reprod* 1988;3:573-576.
48. **De Sutter P.** Gender reassignment and assisted reproduction. Present and future reproductive options for transsexual people. *Hum Reprod* 2001;16:612-614.
49. **Baetens P.** Should request for donor insemination on social grounds be expanded to transsexuals? *Reprod Biomed Online* 2003;6:281-286.
50. **De Sutter P.** Donor inseminations in partners of female-to-male transsexuals: should the question be asked? *Reprod Biomed Online* 2003;6:382-384.
51. **Baetens P.** Reply from Patricia Baetens. To the editor. *Reprod Biomed Online* 2003;6:382-385.
52. Editorial. *Nature* 2008;452:665-666. Disponible en URL: <http://www.nature.com/nature/journal/v452/n7188/full/452665b.html>
53. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. 22ª ed. Madrid: ESPASA; 2001. Entrada: natural. Disponible en <http://www.rae.es>
54. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. 22ª ed. Madrid: ESPASA; 2001. Entrada: artificial. Disponible en <http://www.rae.es>
55. **Herrera-Guevara A.** Democracia deliberativa y desarrollo biotecnológico. *Revista CTS* 2005;2:211-221.
56. **Ridley M.** The origins of virtue. Towards a natural history of virtue. Harmondsworth; Penguin, 1996.
57. **Stephoe PC, Edwards RG.** Birth after implantation of a human embryo. *Lancet* 1978;2:366.

# Luis Hidalgo y Carpio, editor de *Gaceta Médica de México* (1818-1879)

Martha Eugenia Rodríguez-Pérez\*

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

Recibido en versión modificada: 18 de noviembre de 2008

Aceptado: 21 de noviembre de 2008

## RESUMEN

*Luis Hidalgo y Carpio (1818-1879) fue un insigne médico mexicano especializado en aspectos forenses, que hizo interesantes aportaciones a la medicina de su tiempo; sin embargo, para el perfil que interesa destacar, el de editor, las fuentes no son abundantes, pues precisamente en 1867, cuando Hidalgo y Carpio ocupó la presidencia de la Sociedad Médica de México, conocida posteriormente como Academia Nacional de Medicina, se interrumpió la publicación de Gaceta Médica de México, medio informativo de la Sociedad Médica. El papel de nuestro personaje como editor fue de gran trascendencia debido a que la comunidad médica requería un medio de comunicación donde externara sus logros científicos y se retroalimentara con las lecturas de la publicación en cuestión, que tuvo un gran alcance no solo por el carácter periódico que la caracterizó sino también por el organismo que representaba.*

### Palabras clave:

*Hidalgo y Carpio, Gaceta Médica de México, publicaciones periódicas, historia de la medicina*

## SUMMARY

*Luis Hidalgo y Carpio (1818-1879) was a notable physician who made important contributions to the field of medicine during his time. Nevertheless, reference sources on the aspect from Hidalgo y Carpio that we would like to emphasize (i.e. as an editor of a medical journal) are scarce since precisely when Hidalgo y Carpio was named President of the Medical Society (later the Academia Nacional de Medicina), in 1867, the publication of the Gaceta Médica de México was temporarily interrupted. Hidalgo y Carpio played a key role as an editor at a time when the medical community of Mexico required a means whereby the scientific achievements could be published and discussed among peers and colleagues. Under Hidalgo y Carpio, the Gaceta Médica de México soon reached a wide audience, not only as a periodical publication but also for the prestige of the Academy that represented.*

### Key words:

*Hidalgo y Carpio, history of medicine, Gaceta Médica de México, periodical publications*

## Introducción

Luis Hidalgo y Carpio fue un eminente médico mexicano del siglo XIX, calificado por sus contemporáneos como el forense más distinguido. Nuestro propósito consiste en descollar su actividad como editor de *Gaceta Médica de México*, subrayando la trascendencia de la publicación. Como afirma Kopitof,<sup>1</sup> hay que aceptar que las personas tienen muchas biografías, la profesional, la política y la familiar, entre otras, dentro de las cuales vale la pena compendiar algunos aspectos y desechar otros. En nuestro caso, recurrimos al enfoque profesional, dado que se analizará la figura de un facultativo que a su vez puede abordarse bajo múltiples facetas en virtud de que sigue la carrera clínica, la forense, la docente y la editorial.

Para su comprensión, la información presentada se ha distribuido en tres secciones, la primera describe sucintamente la vida familiar de Hidalgo y Carpio, su formación educativa y empleos; la siguiente hace referencia a sus aportaciones

académicas y al entorno profesional donde se desenvuelve; la tercera identifica el papel que desempeñó mientras dirigió *Gaceta Médica de México*. Por tanto, la biografía analizada se concibe como la narración de una vida individual, en momentos singular, en la primera etapa de vida de Hidalgo y Carpio, pero que por otra parte es colectiva, dado que interactúa con la comunidad científica que requiere sus aportaciones y las valora. Dado que una persona no puede ser disociada del grupo al que pertenece ni al momento social que vive y aunque Hidalgo y Carpio es el protagonista, es necesaria la referencia a diversos organismos de la época, entre ellos la Academia de Medicina, la Escuela de Medicina y ciertos hospitales.

## Vida y formación

Luis Hidalgo y Carpio nació en la ciudad de Puebla el 18 de marzo de 1818. Fue hijo de don Joaquín Hidalgo y doña Juana Carpio, quienes vivían en una posición económica

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Martha Eugenia Rodríguez-Pérez. Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina, Facultad de Medicina, Palacio de la Medicina, Brasil 33, Col. Centro Histórico, Del. Cuauhtémoc, 06020 México D.F., México. Correo electrónico: marthaer@servidor.unam.mx

muy desfavorable. A temprana edad perdió a su padre, por lo que correspondió a su madre velar por sus estudios. Además de que nuestro biografiado fue padre de una numerosa familia, habida en tres matrimonios, adoptó a una niña huérfana de padre y madre, hija de un amigo suyo, médico, que falleció de tifo.

A decir de Lázaro Ortega, miembro de la Sociedad Médica de Beneficencia, don Luis Hidalgo y Carpio era una persona delgada, de estatura regular, algo encorvado, moreno, de frente despejada, de ojos vivos, mirada penetrante e invariablemente con una ligera sonrisa que asomaba a sus labios, además de afable y agradable en su trato, captando el cariño de los que lo rodeaban.<sup>2</sup>

En lo concerniente a su formación, Luis Hidalgo y Carpio realizó sus estudios elementales en su ciudad natal, donde también asistió al Seminario Conciliar. En 1838<sup>3</sup> se inscribió al Colegio de Medicina de la ciudad de México, denominado inicialmente Establecimiento de Ciencias Médicas, realizando sus prácticas clínicas en el Hospital de San Andrés. En 1839 estudió botánica y el 25 de septiembre de 1843 se tituló de médico cirujano.

Hidalgo y Carpio fue de las primeras generaciones educadas bajo la reforma educativa emprendida por el médico liberal y vicepresidente de la República Valentín Gómez Farías, quien por medio del decreto del 23 de octubre de 1833 fusionó las carreras de medicina y cirugía en un solo programa de estudios, basado en la escuela médica francesa. No obstante que el plan de estudios parecía completo y suficiente para formar buenos médicos, el periodo de estudiante de Luis Hidalgo y Carpio fue complicado, pues dificultades de todo género obstaculizaban su carrera. Para empezar, la institución no contaba con un domicilio definitivo, de ahí que los alumnos deambulaban de un inmueble a otro acondicionando aulas y laboratorios, lo que generó de alguna manera cierta inestabilidad en el ambiente colegial. De tal forma, nuestro biografiado cursó sus estudios en tres edificios: inicialmente en el de Belén, a partir de 1836 en el exconvento del Espíritu Santo y desde 1840 en el Colegio de San Ildefonso.

Además de esa situación, es necesario apuntar que Hidalgo y Carpio estudió en una etapa de transición entre el antiguo sistema educativo y la medicina moderna que planteaba el modelo biológico-lesional de la enfermedad. Pese a todo, don Luis salió adelante, cultivando diversas trayectorias: como clínico para brindar asistencia a los enfermos, como médico legista, docente y editor.

Dado su empeño y dedicación, Hidalgo y Carpio se incorporó al Consejo Superior de Salubridad e ingresó a múltiples sociedades académicas de la ciudad de México, Puebla, Mérida, Toluca y Guanajuato. Fue uno de los socios más dinámicos en la Sociedad Médica de México, antecedente de la Academia de Medicina, ubicada en una sección de la Escuela de Medicina, desempeñándose como editor de su periódico, tesorero y presidente durante el año de 1867.

La Escuela de Medicina también se vio asistida por Hidalgo y Carpio, quien se integró a la planilla docente en 1843. Dos años después ingresó al Cuerpo Médico Militar como cirujano del ejército y en 1846 fue nombrado profesor del Hospital Militar de Instrucción. En 1847 se unió a las



DR. LUIS H. CAPIO.

Litog. de Murguía

Luis Hidalgo y Carpio

fuerzas armadas para combatir al ejército norteamericano. Al finalizar la guerra, se conformó un hospital de sangre en San Hipólito, donde Hidalgo y Carpio prestó sus servicios y alcanzó el cargo de jefe del Cuerpo Médico Militar, por ausencia del médico Pedro Van-der-Linden, fundador de dicho nosocomio. Tras cinco años de trabajo, se apartó de la carrera militar el 10 de octubre de 1850, año en el que obtenía una ovación más en su carrera: el nombramiento de director del Hospital de San Pablo, adonde fueron trasladados los enfermos del provisional Hospital de San Hipólito.<sup>4</sup>

En marzo de 1869 lo asignaron adjunto a la comisión responsable de formular el Código Penal, y dado su brillante desempeño presidió esa delegación a partir del mes de diciembre. No obstante su desacuerdo por trabajar como político, Luis Hidalgo y Carpio fue regidor, puesto en el que luchó por el incremento de las rentas municipales.

Hidalgo y Carpio falleció en la ciudad de México el 12 de mayo de 1879. La velada fúnebre se celebró en el salón de actos de la Academia de Medicina, contando con la asistencia del licenciado Protasio Tagle, ministro de Justicia e Instrucción Pública; el doctor Rafael Lavista, vicepresidente de la Academia de Medicina de México; el doctor Francisco Ortega del Villar, director de la Escuela Nacional de Medicina; el doctor Ildefonso Velasco, representante del Consejo Superior de Salubridad; y delegados de diversas asociaciones académicas, entre muchos otros.<sup>5</sup>

## Luis Hidalgo y Carpio y su tiempo

El presente apartado señala el marco donde se desarrolló la actividad profesional de nuestro biografiado, quien se intro-

dujo al ámbito médico cuando aún era muy joven. Ingresó a la primera Academia de Medicina poco antes de finalizar sus estudios, conquistando gradualmente un lugar dentro del docto gremio médico, que en realidad no era tan amplio.

Para ese entonces se conformaron y consolidaron diversas instituciones médicas; el 4 de enero de 1841 se funda el Consejo Superior de Salubridad, con el propósito de regular la normatividad de la medicina y cuya tarea principal es la elaboración de un código sanitario a nivel nacional, cuyo principal objetivo consistía en impedir la propagación de las enfermedades contagiosas y atender las necesidades del momento en materia de salud pública. Por su parte, el 24 de enero de 1842, el Colegio de Medicina modificaba su denominación a Escuela de Medicina y el 18 de agosto de 1843 a Escuela Nacional de Medicina,<sup>6</sup> con lo que reafirmaba no solo su carácter docente sino también su primacía sobre las demás profesiones sanitarias.

En lo que atañe a los hospitales, por los años cuarenta funcionaban varios en la ciudad de México con fines asistenciales, docentes y de investigación; de carácter general fueron los de San Andrés y el de Jesús, siendo el primero el de mayor trascendencia. Le siguieron los de San Lázaro, San Hipólito y el del Divino Salvador, el primero especializado en lepra y los dos últimos en enfermedades mentales; en todos, los médicos realizaban observaciones de casos que les permitían emprender estudios particulares. En 1847 se suma un nosocomio más, el Hospital de San Pablo, conocido a partir de 1872 como Hospital Juárez, donde además del auxilio a los enfermos, se realizó investigación clínica. La institución fue un hospital de sangre destinado a la asistencia de leprosos, tíficos, heridos, lesionados y presos enfermos, por lo que para nuestro médico legista fue el lugar idóneo para trabajar, demostrando que no fue casual que fungiera como titular del nosocomio por un periodo de 24 años a partir de 1850.

Luis Hidalgo y Carpio vive una época en la que se gesta una serie de avances tanto en el campo de la cirugía, en progreso ascendente, como en el de la medicina, donde se introducía el concepto anatomopatológico (el cual establecía que la enfermedad se localizaba en un determinado sitio del organismo y que se descubría a través de los síntomas y los signos) y el uso de métodos diagnósticos como la percusión, la palpación y la auscultación, puestos en práctica inicialmente por el clínico Miguel Francisco Jiménez.

El 19 de noviembre de 1850, Hidalgo y Carpio fue nombrado miembro del Consejo Superior de Salubridad. Durante los 11 años que estuvo adscrito a dicho organismo, la materia de sus trabajos se orientó hacia la salud pública y el saneamiento del medio ambiente; en particular, estudió los albañales, los panteones (propone crear uno general) y las incongruencias de vacunar a los niños al momento de bautizarlos, entre otros temas. Asimismo, planteó la idea de crear un premio para la persona que descubriera la etiología de la viruela en México, para lo cual contó con el apoyo del Ayuntamiento. En 1856 presentó, junto con el médico José María Reyes, las bases para la elaboración de una estadística nacional, al proponer la creación de un registro civil, que sabemos se llevó a cabo tres años después en el marco de las Leyes de Reforma expedidas por el presidente Juárez.

Por otra parte, ese ambiente innovador que vivía nuestro biografiado requería organismos donde los especialistas del saber discutieran, analizaran y reflexionaran los postulados de su ciencia y se actualizaran de lo sucedido en el extranjero, de ahí la creación de múltiples sociedades científicas, entre ellas la Sociedad Médica de Emulación, la Sociedad Filoiátrica, la Asociación Médico Quirúrgica Larrey, la Asociación Médica Pedro Escobedo, la Sociedad Farmacéutica Mexicana, la Sociedad de Beneficencia Médica, la Asociación Humboldt y la Sociedad Mexicana de Geografía y Estadística, además de la Academia de Medicina, que analizaremos adelante. Luis Hidalgo y Carpio perteneció a la mayoría de ellas.

El 18 de junio de 1842, cuando don Luis aún era estudiante, fue admitido como socio de número a la Academia de Medicina, momento en el que empezó a mostrar evidencias de la asiduidad que siempre desplegó, de ahí que desde ese año entregara 12 trabajos para publicarlos en el *Periódico de la Academia de Medicina de México*, que salió a la luz en 1843, figurando entre los autores que pertenecían a la comunidad científica. Entre los socios fundadores de esta Academia vale la pena mencionar a Leopoldo Río de la Loza, Casimiro Liceaga, Pedro Escobedo, Miguel Francisco Jiménez, Rafael Lucio, Mariano Ortega, Manuel Carpio y Agustín Andrade. Recuérdese que esta Academia, fundada en 1836, fue de breve existencia, no obstante el interés que reflejaron sus socios; en 1851 se inauguró una segunda academia médica, aunque también con una vida efímera. Fue hasta 1864 cuando el organismo definitivo inició sus actividades.

Como docente, Hidalgo y Carpio desempeñó un papel significativo; ingresó como adjunto a la Escuela Nacional de Medicina el 6 de octubre de 1843, al mes siguiente de haberse titulado, y en diciembre de ese mismo año recibió el nombramiento de Secretario. En esta institución impartió varias asignaturas: patología interna, farmacología, fisiología, clínica externa y medicina legal, especialidad que cultivó durante muchos años de su vida. Nuestro biografiado incurrió en esta especialidad el año 1845, cuando el doctor Casimiro Liceaga, director del Establecimiento de Ciencias Médicas a partir de 1833, solicitó una licencia para ausentarse de la cátedra de medicina legal, designando a Hidalgo y Carpio para sustituirlo temporalmente. Años después, en 1868, don Luis regresó a la cátedra cuando falleció el doctor José Ignacio Durán, entonces titular de la materia. Nuestro biografiado impartió la asignatura durante seis años, pero renunció por existir diferencias ideológicas con la institución;<sup>4</sup> él era de firmes creencias religiosas, por lo que discrepaba con la ratificación de las Leyes de Reforma durante el gobierno de don Sebastián Lerdo de Tejada. Sin duda alguna, este hecho representó una gran pérdida para la escuela médica, dado que se trataba de un verdadero especialista en la materia.

Recuérdese que una faceta muy importante de Luis Hidalgo y Carpio, la que le dió más renombre dentro de la comunidad académica, fue la de médico legista, no obstante ser una especialidad un tanto relegada por los facultativos. Su ejercicio como cirujano militar y sus estudios en el Hospital de San Pablo, le proveyeron oportunidades para

realizar actividades en este ámbito. Siempre partió de la observación clínica y posteriormente llegó a las especulaciones de la ciencia, trabajando al lado de otros médicos legistas, entre ellos Casimiro Liceaga, José Ignacio Durán, Agustín Andrade y Gabriel Ruiz Sandoval.

En 1856, Luis Hidalgo y Carpio publicó un trabajo sobre clasificación de heridas y la vigencia que aún tenía el auto de heridores expedido en 1765, con el que en ese momento concordaba; ocho años después reflexionó y confesó públicamente su error, corrigiendo su planteamiento, por lo cual demandaba que no se exigiera a los facultativos la esencia y explicación de las heridas desde la primera curación sino *a posteriori*; de igual manera, pedía que se separase la responsabilidad criminal de la responsabilidad civil de los heridores y que la ciencia no se pusiese al servicio del culpable. Inicialmente Hidalgo y Carpio señaló que no debía responsabilizarse al heridor el tiempo que no trabajara el herido, pero finalmente modificó este planteamiento. Todos sus postulados e ideas los difundió a través de su gran obra intitulada *Introducción al estudio de la medicina legal*, editada en 1869 y utilizada como libro de texto en la Escuela Nacional de Medicina. En la publicación, el autor lamenta que la ley del 5 de enero de 1857 no hubiera cambiado la desprestigiada situación del médico perito, ni obviado los inconvenientes de la antigua clasificación, pues en su momento no existía arreglo alguno entre médicos y jueces.

El texto citado fue un preliminar a la magna obra que Hidalgo y Carpio escribió en 1877, el *Compendio de medicina legal*, utilizado para apoyar la asignatura del mismo nombre a partir del siguiente año, no obstante que para esas fechas ya había renunciado a sus tareas docentes. Es significativo que este compendio, cuyo fin consistía en llenar el vacío en la bibliografía nacional, también fuera usado como libro de texto en la Escuela de Jurisprudencia de la ciudad de México y en el Instituto Literario de Toluca. En la obra, Hidalgo y Carpio señalaba: "si logramos con este Compendio que los médicos y los jueces vean bajo un mismo punto de vista dichas cuestiones (de medicina y legislación), y profesen las mismas doctrinas, habremos alcanzado nuestro mayor deseo...";<sup>7</sup> de ahí que la obra comprendiera dos secciones, la medicina legal y la jurisprudencia médica.

Un hecho más que advierte la erudición de nuestro médico legisla es que fue el autor de la doctrina médica contenida en el Código Penal Mexicano promulgado por Benito Juárez el año 1871, logrando que se aceptara que "el médico que asiste a un herido no ha de basar su juicio en las eventualidades y dudas de un pronóstico; sino que calificando después de haber observado, tiene datos bastantes para ilustrar a la justicia con una opinión fundada en la observación de cada caso".<sup>4</sup>

En este mismo orden de ideas, Hidalgo y Carpio hizo referencia a la ética que deben observar los médicos, en particular al secreto profesional. Señalaba que vivían en una sociedad donde las leyes obligaban al facultativo a ser revelador ante la autoridad de los secretos adquiridos en el ejercicio de la profesión. Se daba el caso en que muchos médicos, por no oponerse a la ley que les obligaba a delatar un caso de herida, evadían la situación y se negaban a asistir

al herido, lo cual era incorrecto. Nuestro biografiado se oponía a estas disposiciones, argumentando que "por fortuna está en la conciencia de los médicos de México guardar todos los secretos, y ni el permiso que les da la ley, ni su mandato expreso, harán que desciendan de la dignidad a que los ha elevado su ministerio, para arrastrarse por el suelo confundidos con los delatores de oficio que el vulgo apellida con un epíteto enérgico y degradante."<sup>4</sup> Hidalgo y Carpio inculcó todas estas ideas a sus educandos y logró su reconocimiento.

Asimismo, Hidalgo y Carpio externó su punto de vista sobre el papel que el médico debía desempeñar en la sociedad. A través de sus reflexiones, publicadas en el *Periódico de la Sociedad Filoiátrica*, pretendía crear médicos-modelo con cada uno de sus discípulos. Para su ejercicio profesional, les aconsejaba modestia, caridad y armonía con sus compañeros de trabajo; recomendaba que el médico tuviera una religión en la que normar sus actos, puesto que él tenía una inquebrantable fe en la verdad del catolicismo. En fin, don Luis demostró su intenso interés por el humanismo de la medicina; trabajó en el hospital, en la cátedra, en sus escritos, dejando trabajos originales e impulsando la jurisprudencia médica nacional a través de tres instituciones: el Consejo Superior de Salubridad, el Cuerpo Médico Militar y el Hospital de San Pablo.

En lo tocante a su práctica profesional, sus contemporáneos señalan, en particular, Gustavo Ruiz y Sandoval, con quien publicó un trabajo sobre toxicología y el *Compendio de medicina legal*, que Hidalgo y Carpio siempre estuvo al tanto de los descubrimientos científicos, juzgando con severidad las nuevas ideas y aceptándolas hasta que les encontrara un grado de posibilidad; agrega que ejerció con gran conciencia, obteniendo la mayor enseñanza de cada caso clínico.

Luis Hidalgo y Carpio participó activamente en la medicina de su tiempo dedicándose a la clínica y estudiando las enfermedades endémicas del país. A él correspondió emitir un dictamen donde diferenciaba el tifo o tabardillo de la fiebre tifoidea. Después de participar en innumerables debates donde se analizaban casos clínicos particulares, nuestro biografiado presentó historias de enfermos de tifo comparándolos con aquejados de fiebre tifoidea y mostró piezas anatomopatológicas de una y otra enfermedad, llegando a la conclusión, "casi unánimemente aceptada", de la no identidad de estos dos males.

En el ámbito de la investigación, Hidalgo y Carpio realizó trabajos sobre un "remedio secreto", con los que en realidad estaba en desacuerdo, pero al percatarse de los brillantes resultados que se obtenían con el antivenéreo de un doctor López en el tratamiento de la sífilis inveterada, analizó el medicamento, comunicando a la sociedad médica su composición con el fin de que fuera utilizado con toda confianza.

En el marco de sus investigaciones químicas encontró el hierro normal de la sangre bajo la forma de fosfato de sexquióxido, con lo que elaboró un vino medicinal que contenía esa sal, asociado con un tónico propio. Su fórmula fue todo un éxito, pero lejos de lucrar con su hallazgo, reveló públicamente su fórmula para luego incluirla en la *Nueva farmacopea mexicana*.

Por su parte, la cirugía fue objeto de gran interés para Luis Hidalgo y Carpio. En colaboración con Miguel Jiménez y José B. de Villagrán, inició el estudio nacional sobre derrames de pecho. A las observaciones de Hidalgo y Carpio se debió el conocimiento de lo indispensable que es el método revulsivo en el tratamiento de la pleuresía, por la repetición y abundancia de los derrames cuando ese tratamiento no se usaba. Su buen juicio quirúrgico se advierte al momento en que subrayó la gravedad de la desarticulación escapulo-humeral y el método de oclusión de las heridas, ambos casos llevados a *Gaceta Médica de México*.

El lugar donde Luis Hidalgo y Carpio ejerció ampliamente la cirugía fue en el Hospital de San Pablo, donde realizó estudios sobre las heridas de cabeza e infecciones purulentas. Describió con mucha exactitud los síntomas y la anatomía patológica. Según Flores, por los años 1868 y 1869, mientras Hidalgo y Carpio impartía la cátedra de clínica externa en el Hospital de San Pablo, se inoculó en un antebrazo virus de la podredumbre de hospital para demostrar a sus alumnos que ésta no era contagiosa.<sup>8</sup>

Mientras estuvo al frente del Hospital de San Pablo, Hidalgo y Carpio consagró mayor tiempo a los estudios médico-quirúrgicos, pero después de 24 años de servicio y asistencia diaria a los enfermos, nuestro biografiado se retiró por motivos de salud; no podía continuar con dos actividades muy demandantes: la dirección del hospital y su participación en la elaboración de la *Nueva farmacopea mexicana*.

El señor Francisco Patiño, miembro de la Sociedad Farmacéutica Mexicana, afirmaba que a Hidalgo y Carpio se debía en su mayor parte la publicación de la *Nueva Farmacopea*, es decir, el libro que debía regir a todos los farmacéuticos, consistente en la compilación, clasificación y análisis de las plantas medicinales; asimismo, reunía interesantes artículos sobre los recursos del país, las fórmulas de múltiples preparaciones eminentemente nacionales y un arancel de los precios de las sustancias que debía servir de norma a las boticas, de acuerdo con la disposición del Consejo de Salubridad. Recuérdese que la *Nueva farmacopea mexicana* alcanzó varias ediciones durante la centuria decimonónica, en 1846, 1874, 1884 y 1896.<sup>9</sup>

A través de todas estas actividades, como clínico, legista y docente, Hidalgo y Carpio participó en la esfera de lo público enriqueciendo el área de la salud, dejando significativas aportaciones para la construcción del estado nacional.

## Labor editorial de Luis Hidalgo y Carpio

El origen de la Academia Nacional de Medicina, fundada como un organismo encauzado al estudio e investigación de la medicina, se encuentra en la Comisión Científica, Artística y Literaria de México, conformada por un grupo de médicos, farmacéuticos y veterinarios mexicanos y franceses que sesionó inicialmente en la entonces Casa de Moneda. La sexta sección de la Comisión fue la de ciencias médicas, que se congregó por primera vez el 30 de abril de 1864. Al siguiente año, el 30 de diciembre, se desvinculó de la Comisión, denominándosele Sociedad Médica de México

hasta 1874, en que se transformó en Academia de Medicina. A partir del 31 de mayo de 1877 se le conoció como Academia Nacional de Medicina, además de que el Gobierno Federal le brindó apoyo económico. Años después, el 9 de enero de 1912, el presidente don Francisco I. Madero declaró a la Academia, institución oficial y órgano consultivo del gobierno.<sup>10</sup>

Hidalgo y Carpio fue miembro fundador de la sección de medicina de la Comisión Científica; posteriormente, cuando se transformó en Sociedad Médica de México estuvo estrechamente vinculado a ella, presidiéndola el año 1867, además de que de 1865 a 1879 se desempeñó como tesorero y de 1864 a 1870 como editor, recibiendo el nombramiento de director de *Gaceta Médica de México*, órgano de difusión de esa corporación.

Hidalgo y Carpio fue el tercer presidente de la hoy Academia Nacional de Medicina; el primero fue el médico francés Carlos Alberto Ehrmann (1864) y el segundo, Miguel Francisco Jiménez (1865-1866). La mesa directiva de Hidalgo y Carpio quedó conformada por los siguientes médicos: como vicepresidente, Miguel Francisco Jiménez, quien fue sustituido por Manuel Carmona y Valle. Primer y segundo secretarios, Aniceto Ortega y Lauro María Jiménez, respectivamente. Tesorero, el propio Hidalgo y Carpio. Como vocal, Luis Garrone. Respecto a la presidencia de nuestro biografiado, lamentablemente no hay documentación que nos informe de lo acontecido. El expediente que resguarda la biblioteca de la Academia Nacional de Medicina se integra por escasos manuscritos que sobrevivieron a la destrucción de archivos durante el terremoto que sufrió la ciudad de México en 1985. Una segunda opción para conocer la evolución del organismo citado es la propia *Gaceta Médica de México*, que al final de cada volumen presenta las actas de las sesiones celebradas durante el año académico, así como el informe de trabajo de la mesa directiva saliente; sin embargo, el volumen correspondiente al año en que Hidalgo y Carpio fue presidente está incompleto, únicamente cubre los meses de enero a junio de 1867, razón por la que no se publicaron las actividades emprendidas por nuestro médico forense, que debían haber aparecido en diciembre del año referido. Tal situación genera muchas interrogantes. ¿Por qué no salieron a la luz esos números de *Gaceta*, precisamente cuando su editor presidía la Sociedad Médica de México? Dos motivos pueden explicar la ausencia del periódico: el estado de salud de Hidalgo y Carpio, de constitución débil y enfermiza,<sup>11</sup> o bien, que concentró su tiempo a las funciones propias de un presidente.

En cuanto al papel de Hidalgo y Carpio como tesorero de la Academia Nacional de Medicina, sus actividades empezaron en 1865, durante la presidencia de Miguel Francisco Jiménez, y terminaron en el año 1879, al fallecimiento de nuestro biografiado, con la Academia dirigida por Eduardo Liceaga. Durante esos 15 años al frente de las finanzas de la Academia, solo en dos ocasiones Hidalgo y Carpio contó con un colaborador: en 1867, cuando él era el presidente denominó al doctor Luis Garrone como vocal, nombramiento que no existió en otros años, y en 1879, poco antes de que nuestro protagonista falleciera. El doctor Eduardo Liceaga

designó también al doctor José María Lazo de la Vega como tesorero, no obstante que desde 1878 este último médico ya estaba al tanto de la economía de la institución. En junio de este año y como tesorero, Hidalgo y Carpio, desde el pueblo de Mixcoac donde descansaba por su enfermedad, escribía a Lazo de la Vega lo siguiente: “Yo me encuentro aliviado aunque no del todo bueno, pues mi digestión intestinal aún se resiente del alimento, aunque sea de dieta, y mis fuerzas son todavía pocas. Por fortuna había yo hecho traer a este pueblo los libros de la tesorería de la Academia para enviar a la tesorería general la distribución del dinero por todo el mes de mayo”.<sup>12</sup> El mensaje citado advierte bien de la energía y responsabilidad de Hidalgo y Carpio, pese a la situación por la que atravesaba y a la distancia que se encontraba de la capital mexicana.

Por último, haremos referencia al papel que jugó Hidalgo y Carpio como editor de *Gaceta Médica de México*. Desde el siglo XIX, la Academia Nacional de Medicina se integró por los médicos más notables, cultivando su mente y enriqueciendo su cultura; para todo ello se requería un medio de difusión, una publicación periódica, que en este caso fue *Gaceta Médica de México*, que varió de nombre conforme los diferentes apelativos del organismo; el primero que llevó fue el de *Periódico de la Sección Médica de la Comisión Científica*, cuyo primer número salió a la luz el jueves 15 de septiembre de 1864. Inicialmente, las suscripciones debían hacerse en la propia casa de don Luis Hidalgo y Carpio, calle de los Bajos de Porta Coeli número 1 y en la alacena de don Antonio de la Torre, ambos en la ciudad de México, pagando por adelantado un costo de \$0.50 al mes, ya que cada número valía \$0.25.

Luis Hidalgo y Carpio dirigió los cuatro primeros volúmenes de *Gaceta Médica de México* y hasta el número 9 del tomo V, correspondiente al 15 de junio de 1870, con una periodicidad quincenal. El primer tomo abarca los años 1864-1865 y comprende 31 números. El segundo, de 1866, encierra 24 números. El tomo III, de 1867-1868 ampara 22 números, sobre los cuales es preciso hacer un señalamiento. Este tomo, que apareció un 15 de enero, como se estilaba, suspendió su impresión el 1 de junio de 1867 y la reanudó el 15 de julio de 1868; es decir, se publicó la primera parte de 1867 y la segunda de 1868, justamente cuando Hidalgo y Carpio fungía como titular del organismo académico en cuestión. Por su parte, el tomo IV, de 1869-1870 abriga 26 números, además de un apéndice. Conviene indicar que hasta el número 11 del tomo VI, fechado el 1 de junio de 1871 de la publicación que se analiza, el título es *Gaceta Médica de México, Periódico de la Sociedad de Medicina*; a partir del número 12 aparece como *Gaceta Médica de México, Periódico de la Academia de Medicina* y a partir del noveno tomo de 1874 se intitula *Gaceta Médica de México, Periódico de la Academia de Medicina de México*. En ocasiones, los artículos originales aparecen acompañados de bellas litografías que complementan la información y en algunas páginas de la publicación figuran retratos de los médicos más destacados del momento.

*Gaceta Médica de México* comprende la mayoría de los trabajos de los socios, las actas de las sesiones, las “anima-

das discusiones” que ahí tenían lugar e informaciones que aparecían en revistas y periódicos extranjeros; era el portavoz de la Academia de Medicina, externando fielmente todo su acontecer.

En el primer número de la citada publicación, integrado por 16 páginas, el presidente de la Sección Médica, el doctor Carlos A. Ehrmann, médico jefe del ejército francés expedicionario, y el presidente del Comité de Publicaciones, el doctor Miguel Francisco Jiménez, señalaban en el prospecto, escrito en español y en francés, el deber que tenía la Sección de Medicina de la Comisión Científica de satisfacer en lo que le correspondía la necesidad de popularizar la medicina; de igual manera hacían ver que su edición se debía a la actividad que se advertía entre sus miembros, la regularidad de sus trabajos y el entusiasmo que daba origen a la amenidad de sus reuniones. En las primeras páginas de *Gaceta Médica de México* aparecieron sus lineamientos esenciales, que serían un fiel reflejo del movimiento de las ideas de carácter científico, donde habría libertad y tolerancia para escribir, como las había en las reuniones que celebraban; para no trastornar la originalidad de los escritos, cada artículo se publicaba en su lengua original, por lo que el lector encontraba información tanto en castellano como en francés, siendo los autores del primer número León Coindet, Miguel Francisco Jiménez, Luis Garrone, M. Trousseau y el veterinario Leguistin, quienes escriben sobre dos temas en particular, fisiología y patología. Los artículos de Luis Hidalgo y Carpio aparecieron a partir del número 2, que salió el sábado 1 de octubre.<sup>13</sup>

El primer tomo de *Gaceta Médica de México* inició el 15 de septiembre de 1864 y finalizó el 15 de diciembre de 1865, conteniendo materias sobre anatomía patológica, cirugía, estadística médica, fisiología, geografía médica, higiene, historia de la medicina, historia natural médica, materia médica, medicina legal, obstetricia, patología, teratología y terapéutica.

En las páginas de *Gaceta Médica de México*, Luis Hidalgo y Carpio escribió infatigablemente, publicó un total de 54 trabajos, distribuidos entre el primer tomo y el XIV, editado en 1879, año en que falleció. Entre ellos vale la pena citar “Clasificación médico legal de las heridas”, “Heridas de cráneo”, “Anatomía patológica”, “Tabardillo en México”, “Desarticulación escápulo-humeral”, “Desarticulación coxo-femoral”, “Envenenamiento por el fósforo”, “Fiebre tifoidea”, “Análisis químico legal de los venenos sólidos y líquidos”, “Infección purulenta”, “Tratamiento del croup por inhalaciones de vapores húmedos de sulfuro de mercurio” y “Tumor biliar operado con éxito por punción indirecta”. De igual manera, las actas de la Academia, publicadas en *Gaceta*, revelan la activa participación de nuestro biografiado, quien también dejó comentarios y escritos en otros periódicos médicos que abordan distintos temas.

Desafortunadamente y como se ha mencionado, *Gaceta Médica de México* del año 1867 está incompleta, precisamente cuando Hidalgo y Carpio presidió la Sociedad, lo que explica la carencia de datos referentes al devenir de dicho organismo. Dos años después, el presidente de la Sociedad, Rafael Lucio expresaba que muchas personas no tenían

tiempo para escribir sus observaciones; pero la manifestación verbal de ellas, con sus detalles básicos, quedando consignadas en las actas y la publicación de éstas contribuía intensamente al adelanto de la medicina mexicana, puesto que la experiencia había demostrado que el aislamiento de los individuos era la causa de mayor atraso, mientras que la continua comunicación con los demás conducía al adelanto intelectual, de ahí la trascendencia de la publicación de todo cuanto aconteciera en la corporación.<sup>14</sup>

Conociendo las actividades que desarrollaba Luis Hidalgo y Carpio, enfocadas a la clínica, la medicina forense, la docencia y la investigación, surge la pregunta, ¿por qué se dedica a la edición de *Gaceta Médica de México*? Como él mismo dice, para que ahí queden sus observaciones en general y refiriéndose a una enfermedad en particular, "...para servir de base a estudios posteriores que perfeccionen la historia de la pihemia; pero quedan ahí para pintar el cuadro de la enfermedad; sus importantes variaciones; su frecuencia relativa en el hospital de San Pablo, y la espantosa gravedad del mal".<sup>4</sup> Le interesaba relatar los casos clínicos a través de la publicación, con el fin de acrecentar no solo sus propios conocimientos y experiencias sino también los de los lectores, puesto que los periódicos y revistas representaban un medio para dialogar entre editores, escritores y lectores. De hecho, la Sociedad de Medicina, después Academia, fue un sitio para conversar, ya fuera en sus sesiones o a través de las páginas de *Gaceta*; el caso es que la palabra escrita fue aumentando sus espacios frente a la palabra dicha en el auditorio. Dentro de ese ambiente letrado, Luis Hidalgo y Carpio reconoció la importancia de las publicaciones periódicas, que actualizaban más que un libro debido precisamente a su periodicidad; pero esta periodicidad también representaba un gran esfuerzo por parte del editor, quien debía tener listo el material a publicar, solicitarlo, seleccionarlo y editarlo, lo que implicaba en el mejor de los casos poner en papel los artículos recibidos y, lo más complicado, dar forma a la opinión de los participantes y a las calurosas discusiones, donde había que interpretar correctamente los conceptos que vertían los asociados. Para todo ello se requería contar con conocimientos suficientes y habilidad para concepcionar y poner en relieve las diversas opiniones que emitían los que tomaban parte en los debates.

Hombres como Hidalgo y Carpio emprendían la actividad editorial debido a que se trataba de una publicación acreditada, dado el organismo que representaba. Coordinar la publicación de *Gaceta Médica de México* significaba entablar una interesante y enriquecedora relación académica con la comunidad médica nacional y extranjera.

Un epígrafe tomado de algún pasaje de la *Filosofía del derecho* de Hegel indica que la lectura de la prensa era la oración matinal del hombre que piensa, refiriéndose a que desde principios del siglo XIX, tras la revolución francesa, fue claro el papel que desempeñó la prensa en la sociedad, tanto la general como la especializada. Cuando la gente empezó a leer los periódicos, inició el cambio cultural que caracterizaría a la centuria decimonónica.<sup>15</sup> En el México del siglo XIX, la lectura de las publicaciones periódicas se hizo indispensable dentro de la comunidad científica; cobraron

importancia los periódicos, pero también los periodistas, las revistas y sus editores, reconociéndose en éstos su gran sapiencia, como fue el caso de Hidalgo y Carpio, que dirigió uno de los periódicos más importantes de su época, el que reflejó más solidez, *Gaceta Médica de México*.

Dado el carácter público de la prensa, en este caso de *Gaceta Médica de México*, bien puede afirmarse que no fue una fuente pasiva; su finalidad se enfocó a hacer propuestas a la sociedad que la leía, que solo fue un sector de la población, pero un sector muy significativo, el que dictaba los lineamientos que debía seguir la medicina; su universo de lectores fue totalmente especializado. La función de *Gaceta Médica de México* fue definitiva para caracterizar la época y la comunidad científica que integró ese tiempo, una comunidad deseosa de saber, de actualizarse, de leer lo recién sucedido o de difundir lo que acababa de descubrir. *Gaceta* fue benéfica en su momento, su lectura permitió a la corporación médica actualizarse y tomar conciencia del momento que vivía; hoy en día nos es útil para mirar el recorrido de la medicina, las etapas por las que pasó y el desarrollo alcanzado. Su lectura es medio y fin; es un medio que nos permite conocer ese pasado médico, una enfermedad en particular, un descubrimiento, una biografía, una institución, etcétera, o bien, un fin, es un tipo de fuente histórica que tiene mucho para analizarle. En todo ello Hidalgo y Carpio tuvo un importante desempeño.

## Conclusiones

Hidalgo y Carpio fue una valiosa figura de la medicina mexicana que supo atender varias vertientes, la del médico clínico, la del médico forense, la docente y la editorial, que si bien es cierto que en todas descolló, la que interesa subrayar es esta última. Y aunque resulte paradójico, la publicación que él dirigió no nos ofrece tanta información como hubiéramos querido para conocer la actividad que desempeñó en la Sociedad Médica de México, ahora Academia Nacional de Medicina. Ya quedó señalado que mientras nuestro biografiado ejerció como titular de la Sociedad en cuestión, la publicación de *Gaceta Médica de México* se interrumpió durante el segundo semestre de 1867, razón que explica la ausencia de información sobre su ejercicio como presidente, tesorero y editor. No obstante esa adversidad, se cuenta hoy en día con un valioso material de información, la propia *Gaceta*, que testimonia el trabajo editorial de nuestro personaje, que abriga artículos diversos donde se refleja no solo la evolución de la medicina sino también la de la Academia, al reseñar los informes y actas de otras mesas directivas y, por otra parte, los propios artículos de Hidalgo y Carpio que demuestran sus conocimientos e interés por ciertas especialidades médicas.

Hidalgo y Carpio fue un miembro muy activo de la comunidad médica del siglo XIX mexicano, que entregó sus servicios a las instituciones más significativas del momento, la Escuela Nacional de Medicina, el Consejo Superior de Salubridad, la Sociedad Médica de México y ciertos hospitales, en particular el Juárez, calificado como uno de los más importantes; en ellas puso en práctica sus conocimientos.

El hecho de que sus contemporáneos afirmaran que Hidalgo y Carpio era el forense más competente, demuestra que no es el historiador quien impone la asignación de los roles de protagonista o de secundario en la reconstrucción del devenir de la humanidad. El historiador tiene que analizar su obra y el camino recorrido, pero también tomar en cuenta el sentir de los que le rodearon. Hidalgo y Carpio fue valorado en su momento, como se constata, entre otras cosas, por las pláticas que le demandaban estudiantes y catedráticos, al margen de los cursos curriculares, a través de las cuales, además de hablar sobre el comportamiento del médico ante el enfermo, señalaba la importancia del estudio de la medicina a través de lo escrito, de los impresos; actividad que debía entrar en la distribución ordinaria del tiempo de un facultativo. Así como destinaba ciertas horas para comer, otras para dormir, así también debía usar todas las que pudiera al estudio de la ciencia con el objeto de estar siempre al corriente de los nuevos descubrimientos y preparado a todos los lances que pudieran ofrecérselo en la práctica.<sup>16</sup>

Recuperar la trayectoria de Luis Hidalgo y Carpio no solo resulta interesante por las diversas vertientes en que canalizó su quehacer profesional, sino también necesario para encontrar el hilo conductor de lo que sucede hoy en día. Independientemente de sus aportaciones a la medicina legal y a la docencia, nuestro biografiado dedicó parte de su tiempo a la labor editorial, que no fue menos importante que sus demás tareas. Él y sus contemporáneos comprendieron bien el valor de la academia, de las reuniones científicas que generaban el conocimiento y el progreso de la medicina nacional, donde conversaban sobre las enfermedades reinantes en el país, los medios terapéuticos y el progreso en general. Los saberes e ideas discutidos entre el gremio médico había que salvarlos del olvido y eternizarlos en hojas, difundirlos y guardarlos en impresos, como fue el caso de *Gaceta Médica de México*, donde "...toda opinión sería libremente emitida y no menos libremente discutida..."<sup>17</sup> Ahí

quedaron consignados muchos pensamientos fecundos, hechos importantes y sabias apreciaciones.

A través de su papel como editor, Luis Hidalgo y Carpio, como un individuo más de su comunidad, se relacionaba con el colectivo, interactuaba en su contexto a través de la obra que dirigía. Su legado es útil hoy en día precisamente para conocer ese pasado.

## Referencias

1. **Kopitof I.** La biografía cultural. En: Appadauri A. La vida social de las cosas. México: Grijalbo; 1989. p. 126.
2. **Ortega L.** Velada fúnebre en honra del doctor Luis Hidalgo y Carpio. *Gac Med Mex* 1879;XIV:265-267.
3. **García-Procel E.** P del doctor Luresidentes de la Academia Nacional de Medicina, 1864-2006. México: Academia Nacional de Medicina; 2006.
4. **Ruiz y Sandoval G.** Academia Nacio. Velada fúnebre en honra del doctor Luis Hidalgo y Carpio. *Gac Med Mex* 1879;XIV:247-259.
5. **Soriano MS.** Velada fúnebre en honra del doctor Luis Hidalgo y Carpio. *Gac Med Mex* 1879;XIV:245-247.
6. **Rodríguez ME.** La Escuela Nacional de Medicina, 1833-1910. México: Facultad de Medicina, UNAM; 2008.
7. **Hidalgo y Carpio L.** Compendio de medicina legal arreglado a la legislación del Distrito Federal. México: Imprenta de Ignacio Escalante; 1877.
8. **Flores F.** Historia de la medicina en México. Edición facsimilar. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 1982.
9. Nueva Farmacopea Mexicana de la Sociedad Farmacéutica de México. México: Imprenta de Ignacio Escalante; 1874.
10. **Fernández del Castillo F.** Bibliografía general de la Academia Nacional de Medicina, 1836-1956. México: Editorial Fournier; 1959.
11. Expediente del Dr. Luis Hidalgo y Carpio. Documento sin fecha. Academia Nacional de Medicina.
12. Expediente del Dr. Luis Hidalgo y Carpio. Manuscrito. Mixcoac, 8 de junio de 1878. Academia Nacional de Medicina.
13. *Gaceta Médica de México*, México, 15 de septiembre de 1864, I: 1-2.
14. **Lucio R.** Discurso del presidente. Clausura del año 1869. *Gac Med Mex* 1869;IV:62.
15. **Matute A.** De la prensa a la historia. En: Castro M, ed. Tipos y caracteres: la prensa mexicana (1822-1855). México: UNAM; 2001. pp. 11-14.
16. **Hidalgo y Carpio L.** Moral médica. El Porvenir, Periódico de la Sociedad Filoiátrica y de Beneficencia de los Alumnos de la Escuela de Medicina, México, 28 de febrero de 1870, II:1-15.
17. **Fernández del Castillo F.** Historia de la Academia Nacional de Medicina de México, México: Fournier; 1956.

## La medicina: conocimiento y significado<sup>1</sup>

Carlos Viesca-Treviño\*

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

**L**a medicina es la más humana de las ciencias y la más científica de las artes. Este aforismo señala el carácter dual de nuestra profesión y expresa plenamente el pensamiento del doctor Ignacio Chávez, en cuyo recuerdo se ha denominado esta conferencia que hoy tengo el gran honor de exponer. En esta frase se conjuntan un saber, que es también saber hacer, y una necesidad. Su saber podría ser científico y, de hecho se ha tratado siempre de que lo sea, buscando que el conocimiento en que fundamenta sus teorías y explicaciones sea el más confiable de acuerdo con los diferentes moldes de veracidad que ha utilizado la humanidad en su devenir histórico. Su saber hacer pretende ser el de una ciencia aplicada, al buscarse que cada tratamiento, cada maniobra terapéutica, sea justificada por un conocimiento que la avale. Pero la presencia de una necesidad, de un sufrimiento, sea individual o colectivo, que pide ser atendido y, de ser posible, mitigado o, mejor aún, aliviado o curado, le confieren una dimensión humana, un sello que le es propio.

“Disciplinas sin cuento, infinitos conocimientos integran el arte médica...”<sup>1</sup> afirmaba Erasmo de Rotterdam apenas iniciado el siglo XVI, refiriéndose al saber acumulado desde la antigüedad grecorromana. Ahora bien, Erasmo y los médicos contemporáneos suyos, como lo habían hecho Hipócrates y Galeno muchos siglos atrás, consideraban a la medicina como un arte, *ars medica*, palabra latina que correspondía a la *techné iatriké* griega y no como una *scientia*, término al que la escolástica medieval había dado el significado de conocimiento cuya certeza última procedía de una filiación divina. *Ars* era para ellos un saber humano que se acompañaba de una capacidad de acción y que llenaba los requisitos de observación, racionalidad y corroboración de lo pensado, exigidos al conocimiento médico; derivaba de una particular concepción de la naturaleza que la veía como inteligente, previsor y ordenadora de sus procesos. El médico, inteligente, racional, y, por supuesto, parte de esa misma naturaleza, sabía leer sus signos adecuadamente. La prueba fehaciente de ello eran la efectividad de un tratamiento o el cumplimiento de un pronóstico, pues el saber sobrepasaba la posibilidad de hacer.<sup>2</sup>

El conocimiento en que se basa la apreciación de las alteraciones del cuerpo y la mente, las enfermedades, ha sido modificado en cuanto a sus pretensiones y en lo referente a las exigencias para considerarlo verdadero. Todo médico entrenado en Grecia o en el mundo renacentista podía identificar con seguridad la presencia o falta de cualquiera de los cuatro humores, sustancias tangibles, diagnosticables, que ahora sabemos que son inexistentes. Todo médico que recibió las enseñanzas de Morgagni ha buscado identificar, no ya los humores, sino lesiones de los órganos, visibles a simple vista en un principio, luego accesibles solamente a través del microscopio, y ha ideado procedimientos para incrementar su capacidad de ver. Todo médico, desde el primer tercio del siglo XIX, ha aprendido a considerar y reflexionar acerca de los procesos fisiológicos que habría que estudiar, que detallar, que cuantificar, y que estarían en el origen de la enfermedad en ciertos casos y de la aparición de los síntomas en otros, abriendo la discusión a la prioridad de la alteración de la estructura sobre aquella de la función o viceversa. La primera posibilidad se ha visto reforzada por el modelo genético de explicación de la estructura y dinámica del cuerpo y sus funciones y, por ende, de la enfermedad; la segunda, por los modelos bioquímicos e inmunológicos. La incertidumbre, a su vez, se ha mantenido ante los recientes conocimientos de la genómica, en donde cambios en la secuencia de las bases o sus repeticiones en las cadenas del ADN, es decir estructurales, corresponden a enfermedades bien identificadas, pero en los que también se aprecia una dinámica que provoca rupturas y traslocaciones, movimientos al más elemental nivel molecular, en los que la enfermedad y la alteración vuelven a ser resultado de una interacción con el medio, de una dinámica de los procesos de la vida.

Al fin y al cabo se ha configurado una ciencia médica que observa, experimenta y explica de acuerdo a modelos generados por una nueva ciencia, la Biología, llevada a un nivel molecular.

Todo esto, avance indudable, ha provocado simultáneamente un alejamiento entre el proceso de descubrir, de producir nuevo conocimiento, y la atención, ya no solo de la

<sup>1</sup>Conferencia Magistral "Ignacio Chávez". Academia Nacional de Medicina.

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Carlos Viesca-Treviño. Facultad de Medicina, UNAM, Antiguo Palacio de Medicina, Brasil 33, Col. Centro Histórico, Del. Cuauhtémoc, 06020 México D.F., México. Tel.: (55) 5526 2297. Correo electrónico: cviesca@frontstage.org.mx

enfermedad sino de la salud, la cual necesariamente debe recuperar la presencia y significado de lo humano. Se ha hecho lugar común en el pensamiento de la segunda mitad del siglo XX la distinción tajante, propuesta por Charles Percy Snow entre una cultura de las ciencias y una cultura de las humanidades, planteándose así la ruptura de un diálogo milenario que, en el caso de la medicina, es sustancial y que, según este autor caracteriza a la cultura actual.<sup>3</sup> En pocas palabras, las ciencias objetivizan, concretan, cuantifican, aíslan fenómenos, ciernen una realidad física, química y biológica, en tanto que las humanidades priorizan lo subjetivo, abstraen y crean.

La medicina se ha ido haciendo científica. Ha luchado fieramente por separarse de la filosofía, entendida ésta como la escolástica y su herencia metafísica y ha acuñado logros indiscutibles. La razón de esta conversión al credo de la ciencia es evidente al considerarse que la construcción de un saber médico regido por los cánones de la ciencia, triunfo innegable del pensamiento humano, se ha caracterizado en estos últimos 100 años por un discurrir paralelo de grandes avances en el conocimiento, de la introducción de inusitadas posibilidades tecnológicas, de grandes éxitos en el control de muchas enfermedades y en la curación de algunas de ellas, de su proyección a la salud pública. Pero aunada a la esperanza de ir cada día más allá en el combate contra la enfermedad y el envejecimiento, resta la desilusión de que, con todo esto, no ha colmado las expectativas de la humanidad enferma.

Es por eso que la misma segunda mitad del siglo XX, testigo del gran desarrollo de las ciencias y las tecnologías médicas, ha sido por igual la época en que se generaron las críticas de fondo sobre “el ser” de la medicina, las preguntas acerca de cuáles eran sus verdaderas metas, sus fines, el cuestionamiento de si conocer la enfermedad, establecer teorías cada vez más precisas sobre sus mecanismos, descubrir e inventar nuevos y más poderosos remedios cumplía con lo que se esperaba de la medicina.

Entre las más serias dudas acerca de la dimensión real de los avances científicos de los que hace gala la medicina actual se cuenta la referente a la existencia misma de la enfermedad. ¿Existen, ontológicamente, la enfermedad como género, o las enfermedades, las especies morbosas? Es decir, ¿son objetos reales? ¿O su realidad depende de su presencia en un enfermo y son por lo tanto secundarias y subsidiarias a la existencia de éste? El asunto, a primera vista ocioso, tiene una importancia capital, pues si se ubica la enfermedad como un epifenómeno de un ser, pierde todo significado en ausencia de él. Como bien decía sir William Osler hace ya 100 años, no se concibe el ejercicio de la medicina en ausencia de enfermos. Las enfermedades por sí mismas no son nada más que constructos que sirven de guía de aproximación al enfermo.

Contrariamente, la concentración del saber científico de la medicina en la realidad de la enfermedad ha tenido como consecuencia el que en gran medida los esfuerzos de la atención médica se dirijan exclusivamente a la identificación de ella y a la búsqueda de su control o solución, a lo más a su prevención, dejando de lado las características individuales

de quien la padece, tanto las biológicas como las biográficas. El resultado es la pérdida del sujeto al objetivar al enfermo. La reducción del enfermo a la enfermedad que le aqueja, ni siquiera a los síntomas que señalan su existencia los cuales quedan desplazados por “evidencias” perceptibles y cuantificables, marca la dinámica de ese cambio. Pero no se debe olvidar que siempre es un sujeto quien enferma, que las “condiciones alteradas de la vida”, como caracterizaba Virchow a la enfermedad, no son solo condiciones alteradas de la estructura o la función de células, órganos u organismos, sino condiciones alteradas de la biografía de alguien. Ahora bien, la aparición de un alguien, de un sujeto que vive y persigue la consecución de un proyecto de vida, modifica las condiciones de objetivación científica, las condiciones mismas del ser de una ciencia médica que no puede permanecer definida en abstracto, sino debe ser eternamente contrastada con la realidad del individuo enfermo, aún más, del individuo que padece, que sufre, aunque no llegue a presentar las evidencias que caracterizarían a ninguna enfermedad. De aquí deriva gran parte de las expectativas no satisfechas.

La medicina no lo es tal si no se enfoca a la atención de pacientes. Ciencia médica en abstracto todavía no es medicina, es un prerrequisito de ella. La atención médica inevitablemente posee una dimensión humana, es más que biología aplicada a la corrección de las alteraciones de la vida humana, ya que debe interesarse en lo que el ser humano que padece enfermedades o cuyas condiciones de existencia generan malestares que las evocan, vive y significa a través de ellas. De tal manera, la medicina se ocupa de fenómenos, de situaciones que se dan en el mundo físico, pero también en el mundo de lo pensado, de lo sentido, de las emociones que dicen algo a y del paciente. La medicina no es solamente una biología humana aplicada al estudio de las enfermedades y sus mecanismos, es asimismo una fenomenología que asume la realidad de lo pensado, de lo vivido por el ser humano enfermo, por el paciente que da lugar a la expresión de un *pathos* que no es únicamente padecimiento, sino pasión en el sentido de alteración sensitiva y emotiva, de afección de su historia individual. La enfermedad modifica hábitos y percepciones del mundo, sentimientos y pensamientos, no es solo psicosomática sino también tiene una repercusión existencial.

En este sentido es preciso que la medicina se apropie nuevamente de una narrativa que vaya más allá de la historia clínica, que le permita tejer la urdimbre de una vida y enriquecer el relato que conduce a un diagnóstico lo más certero y a un pronóstico lo menos incierto posible en términos del cuerpo, con otro, no paralelo sino entrecruzante que hable de la relación unívoca de ese padecimiento concreto con esa existencia asimismo individual y concreta.

Tal realidad obliga a que en la práctica la medicina deba ser interpretativa. Interpretativa en términos de captar la realidad subyacente a síntomas y signos y crear un relato a partir de ellos: el relato de reificación de la enfermedad que conduce al diagnóstico, el pronóstico y las acciones terapéuticas. Pero a la vez debe ser interpretativa en el sentido de dar razón del impacto de la enfermedad sobre la forma y el proyecto de vida del paciente. En este sentido, la medicina

es una profesión esencialmente hermenéutica y quizá lo que hace falta desarrollar en la práctica es la capacidad de escuchar, comprender y dar respuesta al discurso polifónico que expresa la realidad compleja del ser humano enfermo.

Siendo, además de científica, fenomenológica, narrativa y hermenéutica, es como la medicina puede ser ciencia de lo individual y arte de la aplicación concreta del conocimiento y de la construcción creativa de una dimensión humana de su quehacer. Es como puede pretender dar respuesta a las necesidades y expectativas de los pacientes.

Hace ya cinco siglos, el ya citado Erasmo reconocía la complejidad que entrañaba el ejercicio de la medicina y su opinión, con las modificaciones inherentes al paso del tiempo, sigue siendo válida: "Cuán múltiple es —decía— la diversidad en los cuerpos humanos, y cuánta su variedad originada por la edad, el sexo, por la región, el clima, la educación, el hábito de vida; cuán infinitas son las diferencias en tantos millares de hierbas por no mentar de momento los remedios restantes; cuántos son los géneros de enfermedades..."<sup>1</sup> Tal diversidad recibió las ventajas de la acción unificadora de conceptos y criterios que pretenden ser universales; pero recordemos que cuando lo universal se aplica al individuo, o a los grupos de individuos que tienen riesgos y problemas de salud que les son comunes, lo único que marca es un juego de posibilidades y cada problema en su particular realidad, por ejemplo, la enfermedad individual o epidémica o el riesgo y hasta la muerte que puede implicar su presencia, es siempre definitivo cuando se produce y se constituye en hecho que excluye cualquier otra posibilidad. Para ir un paso más allá de esta limitante realidad se impone la necesidad de una medicina individualizada, que considere a la persona o a la comunidad en el marco de su particular identidad, biológica, socioeconómica, cultural y existencial. La medicina genómica, al cernir la definición biológica de individuo abre una de las vertientes de esta posibilidad; la práctica de una medicina antropológica ofrece a la clínica la herramienta que le restituya su dimensión humana, tanto en lo cultural como en lo existencial.

Así, la conjunción del saber científico y la dimensión humana de la práctica médica se hacen indispensables en momentos de crisis del saber y el hacer, de búsqueda de sentido, como es la que vivimos hoy en día. Solo el cuidado directo y reflexivo de los pacientes, su observación paciente, individualizante, es lo que convierte a un buen estudiante de biología humana en médico y cuando alcanza a comprender quién es ese ser humano enfermo y qué es lo que espera y

pretende, lo que su padecimiento le da o le quita, llegará ser un buen médico y un médico bueno.

Todo lo anteriormente expuesto conduce a concluir que, continuando por una parte con el esfuerzo orientado hacia la promoción del conocimiento científico, en lo biológico y lo social, paralelo a un esfuerzo similar en el terreno de las humanidades médicas, no se puede prescindir del desarrollo de modelos de atención centrados en el paciente y ya no en la enfermedad o el riesgo. A entender a la medicina como *poiesis*, respondiendo a ese requerimiento que hace unos cuantos años hiciera el físico Ilya Prigogine al insistir en que la ciencia actual carece de poesía, y esto no en el sentido de versificar sino de hacer manifiesto su espíritu creativo. La medicina adquiere día con día una mayor capacidad de hacer y con ello de provocar rupturas, de transgredir límites; pero su meta no es simplemente el hacerlo. Es tomar conciencia de qué y del cómo, no de lo que puede sino siempre de lo que se debe hacer. Su meta, su fin no es solo curar. Es cuidar, apoyar, acompañar. Es crear vínculos de confianza y de *filia*, de amistad en el antiguo sentido hipocrático. Es luchar por una humanidad menos doliente y mejor. Medicina, hoy, en los albores del siglo XXI, significa conocimiento riguroso, científico, experimental, no probatorio de ilusiones sino producto del falseamiento de hipótesis y preguntas severamente enfocadas; significa *techné*, arte de hacer diestra y cautamente las maniobras y obras instrumentales disponibles y de aumentar el rango de las posibles; significa *poiesis*, creación de actos plenos de sentido, compasivos, benéficos, responsables, respetuosos del ser y las expectativas del paciente, creadores de confianza, promotores y defensores de su salud y su dignidad.

A los médicos clínicos, a los investigadores, a los profesionales de las diferentes modalidades de atención de la salud, a quienes corresponde la responsabilidad de definir los rumbos que deberán tomar las políticas de salud, es a quienes toca ampliar las miras y actuar de manera que las expectativas, los idearios, generen realidades científica y humanamente satisfactorias.

## Referencias

1. **Rotterdam E.** Encomio de la medicina. En: Obras escogidas. Madrid: Aguilar; 1956. pp. 416, 425.
2. **Lain-Entralgo P.** La medicina hipocrática. Madrid: Revista de Occidente; 1970. p. 196.
3. **Percy C.** The two cultures and a second look. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1969.



## Apertura del CXLVI Año Académico. Mensaje inaugural

Manuel H Ruiz-de-Chávez\*

*Presidente de la Academia Nacional de Medicina*

Sean ustedes bienvenidos a esta sesión de apertura del año académico 2009, con la que damos continuidad a 146 años de vida de la Academia Nacional de Medicina, cuyo compromiso con el progreso y el desarrollo de México ha permitido fortalecer el conocimiento y la práctica de la medicina científica y, al mismo tiempo, encauzar la contribución de los profesionales de la salud al bienestar social del país. Nos complace enormemente contar con la presencia de todos ustedes en este histórico recinto, y con el Secretario de Salud, quien asiste también en representación de nuestro primer mandatario.

Es un privilegio iniciar este nuevo ciclo con la distinción que se me ha conferido como presidente de nuestra corporación. Agradezco al Consejo Directivo de la Fundación Mexicana para la Salud (FUNSALUD) por permitirme asumir también esta honrosa tarea y, desde luego, a todos los académicos por la confianza depositada en mi persona.

Quiero externar mi reconocimiento al doctor Emilio García Procel, por su gestión al frente de la Academia durante los dos últimos años, así como a los colegas que le precedieron en esta misión, pues con los esfuerzos de todos es como se ha asegurado la continuidad de las labores de nuestra organización, que agrupa más de 47 especialidades y campos del conocimiento médico.

La Academia, como órgano consultor del gobierno de la República, desde sus inicios hizo suyos los principales retos y rezagos en salud y atención médica que ha vivido el país, cuidando la actualización del conocimiento y el ejercicio ético de la profesión.

Hoy, la situación que vivimos en el campo de la medicina y la salud pública exige todo nuestro compromiso, talento y conocimiento para que juntos, sociedad y gobierno, respondamos efectivamente a las insuficiencias y nuevos desafíos que se vislumbran en los albores de este nuevo siglo, y que no solo inciden en el contexto nacional sino son parte ya de un mundo globalizado.

### El escenario actual: desafíos y compromisos

Actualmente somos testigos de innumerables adelantos en el conocimiento, la investigación y el desarrollo tecnológico en el terreno de las ciencias de la salud y la medicina, que se expresan en la irrupción de campos tan promisorios como la biotecnología, la medicina genómica y la proteómica, por citar algunos de los más significativos. Ante ello, la labor de la Academia debe ser garante de que el conocimiento médico y sus innovaciones se utilicen para la preservación de la salud.

Del mismo modo, sabemos que el panorama que vivimos en el campo de la salud ha implicado desde tiempo atrás, para la sociedad y el gobierno de la República, desafíos muy importantes, que se han reflejado y se reflejan en el compromiso y desempeño de la Academia.

Como ha sido reconocido por estudiosos, investigadores, médicos y, por supuesto, por la autoridad sanitaria del país, tres elementos caracterizan el complejo panorama de salud en nuestros días:

Un primer rasgo distintivo se expresa en los principales daños y riesgos que inciden en la población y que exigen dar respuesta en tres planos: contender con las enfermedades infecciosas persistentes; responder a las enfermedades emergentes y reemergentes, y enfrentar los problemas crónicos y degenerativos que son cada vez más frecuentes en la población y cuyas consecuencias son devastadoras, tanto física, mental y socialmente, como en el plano económico.

La presencia de estos daños cobra una dimensión mayor si consideramos otros factores como los estilos de vida que configuran riesgos para la salud de alcance imprevisible por su arraigo cultural, eventos aparentemente externos como el cambio climático, o condiciones sociales que agregan nuevos determinantes, como los fenómenos migratorios.

Un segundo aspecto es que cada vez más, el incremento del peso de la cronicidad y la discapacidad determinan la

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Manuel H Ruiz-de-Chávez. Academia Nacional de Medicina de México, A.C./Fundación Mexicana para la Salud A.C. Periférico Sur 4809, casi esquina Viaducto Tlalpan, Col. Arenal Tepepan, Del. Tlalpan, 14610 México D.F., México. Tel.: (55) 5655 9011. Correo electrónico: mrch@funsalud.org.mx

carga de enfermedad, los años de vida saludable perdidos y el impacto económico que implica su atención y cuidado para individuos, familias e instituciones.

El tercer aspecto lo constituyen retos añejos que diferentes administraciones gubernamentales han venido encarando en distintos periodos, y que están ligados a la configuración histórica de nuestro sistema de salud, como su fragmentación, cobertura parcial, duplicaciones, alto gasto administrativo, modelos heterogéneos de servicio que operan bajo un enfoque predominantemente curativo y, lo más importante, las consecuencias que vive la población ante sus demandas de atención como producto de estas limitaciones; todo lo cual representa asignaturas pendientes que requieren el concurso de la sociedad en su conjunto y no solo el esfuerzo aislado de la autoridad sanitaria.

Además, si tomamos en cuenta dos circunstancias torales como el hecho de que a pesar de que se han registrado incrementos graduales, el país tiene un limitado gasto en salud —comparativamente frente al de otros países con una economía similar— y el hecho de que no ha sido posible aumentar, como quisiéramos, los apoyos para acciones preventivas de largo plazo, o para el desarrollo de la investigación o la formación de más y mejores recursos humanos —tareas que, junto con la promoción de la salud, representan la verdadera inversión de una nación en el terreno de la salud—, cobramos conciencia de la grave realidad que nos debe ocupar como sociedad, como Estado, y ante la cual la Academia Nacional de Medicina, desde su particular ámbito de acción, debe poner su grano de arena y verter su esfuerzo en un renovado compromiso como órgano consultor del gobierno y como instancia de análisis y excelencia de la sociedad en el terreno de la medicina y las ciencias de la salud.

México requiere una sociedad consciente de sus retos, de los obstáculos que enfrenta, pero también de los tiempos y procesos que exige tal desafío. Y si bien las graves turbulencias económicas que vivimos en este preciso momento entrañan grandes dificultades e inseguridad para el sector de la salud, al mismo tiempo nos obligan a encontrar mejores y más sostenibles soluciones para preservar la salud y acotar los problemas señalados; toda crisis exige actuar a fondo y no quedarnos en la inacción o en la omisión.

Este escenario nacional se torna más complejo al considerar que el tema de la salud cobra cada día mayor importancia desde la perspectiva de un mundo globalizado, que exige prepararnos para enfrentar problemas en forma coordinada entre las naciones, para impulsar el desarrollo conjunto del conocimiento, fomentar el intercambio oportuno y constante de información, y volver una tarea cotidiana el examen de experiencias costo-efectivas exitosas, basadas en evidencia científica.

## Prioridades, avances en el conocimiento y perspectiva nacional

Los aspectos señalados configuran el marco general para proyectar el quehacer esencial de la Academia Nacional de

Medicina y, consecuentemente, en su carácter de órgano consultivo, independiente y analítico, para coadyuvar a superar los problemas de la salud en México.

En este sentido nos hemos propuesto abordar —sin dejar de lado la vocación académica que le define—, las principales tareas del Programa de Salud 2007-2012, para lo cual llevaremos a cabo la tradicional sesión con la Secretaría de Salud, con el fin de analizar e identificar los avances, oportunidades y áreas potenciales de colaboración.

De cualquier manera, frente al complejo escenario trazado, es necesario abordar con la mayor solvencia al menos el siguiente decálogo de aspectos críticos:

1. Las enfermedades infecciosas, emergentes y reemergentes.
2. Los padecimientos crónicos, la preservación y protección de la salud entre los adultos mayores.
3. Las enfermedades mentales, las adicciones y el cambio de estilos de vida bajo la adopción conciente de hábitos saludables.
4. La educación y la ética médica.
5. La investigación e innovación en salud.
6. La medicina genómica y la medicina personalizada.
7. El impulso a la medicina general, considerando nuevas pautas para su proyección y desarrollo.
8. El cambio climático, el cuidado del agua y del ecosistema.
9. La salud global y su articulación con la salud nacional y local.
10. El estudio de un nuevo modelo normativo para el ejercicio de la medicina, como el fortalecimiento de la vinculación entre la medicina y el derecho.

Entre los temas citados, el relativo a la investigación y la innovación en salud merece una reflexión especial ya que, como sabemos, la independencia científica de una nación estriba, con mucho, en la generación de conocimiento original aplicado a los problemas torales que la aquejan.

Desde la perspectiva social, la investigación, la innovación y el estudio continuo de la realidad imperante permiten actualizar diagnósticos de necesidades y proponer, en su caso, ajustes y modificaciones a los programas de beneficio colectivo. Estos estudios, además de prevenir una ineficaz aplicación de recursos, son esenciales para trazar nuevas avenidas de acción social y protección de la salud.\*

Por otra parte, frente a los avances mundiales que en materia de investigación se están dando en áreas como la medicina genómica y la medicina proteómica —en las cuales nuestro país ha venido haciendo un digno esfuerzo que no debemos soslayar ni dejar de impulsar, pues significaría capitular y obstaculizar el avance del conocimiento—, es esencial prever una respuesta consistente que nos permita estar al día y preparar a las nuevas generaciones con una visión y un instrumental sólidos en términos de los conocimientos que directamente pueden derivar en beneficios para la salud.

\* *Evaluación del diseño, planeación, operación y resultados de los programas sociales en México.* Estudio presentado por G. Hernández Licona, secretario ejecutivo del Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social (CONEVAL), diciembre de 2008.

## Hacia una nueva gestión social y académica

La Academia Nacional de Medicina enfrenta un sinnúmero de retos; no obstante, con base en su experiencia y capacidad institucional debe, sin duda, poner de relieve tres aspectos: mantener el equilibrio entre tradición, vanguardia y excelencia; recoger y proyectar el talento y la visión propositiva de sus académicos —que constituye la riqueza en la que se cifra su trascendencia—; incrementar su impacto en la gestión de la salud en el país. Todo ello significa incorporar y poner en la palestra la excelencia del conocimiento que reúnen sus miembros, a fin de volcar su participación de manera más enérgica y activa, en la formulación de políticas públicas sobre los asuntos prioritarios de la salud en el país. Para ello se están considerando tres grandes líneas estratégicas:

1. La modernización y fortalecimiento de la gestión y el sustento financiero de la Academia.
2. El impulso al ejercicio profesional de la medicina científica en el país.
3. El apoyo, desarrollo y promoción de la investigación, la enseñanza y la educación médica continua, tanto en los campos biomédico, clínico y quirúrgico, como en el de la salud pública.

Lo anterior exige fortalecer su capacidad sustantiva integralmente, por lo que hemos proyectado desarrollar un ejercicio de planeación estratégica con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y de la Fundación Gonzalo Río Arronte, a quienes externo públicamente nuestro sincero agradecimiento.

Este esfuerzo se complementará con el invaluable soporte que también nos ha ofrecido el rector de la Universidad Nacional Autónoma de México, para impulsar las líneas prioritarias del quehacer de la Academia y, en paralelo, revisar y fortalecer los procesos de gestión y modernización administrativa, lo que también agradecemos cumplidamente.

Entre las diversas actividades del programa de trabajo, un aspecto relevante lo constituye la continuidad de la vinculación con la Suprema Corte de Justicia de la Nación, iniciada desde 2007 con FUNSALUD, para dotar a los responsables de la aplicación de justicia en el país de elementos de juicio y conocimiento basados en evidencia científica. Los avances realizados y los puentes establecidos han sido posibles gracias al apoyo del ministro presidente, Guillermo Ortiz Mayagoitia, y del enlace que ha designado en la persona del ministro José Ramón Cossío Díaz, a quienes reconocemos ampliamente el honrarnos con su deferencia y compromiso. Como resultado de esta fecunda relación, hoy podemos hablar de dos seminarios celebrados y de la publicación de una primera obra que recoge los principales temas tratados.

Para dar continuidad a esta fructífera conjunción, precisamente el día de ayer se formalizó un convenio de colaboración más amplio en la sede de la Suprema Corte, en presencia de todos los ministros y de nuestra mesa directiva en pleno; asimismo, este año tendrá lugar la tercera edición

del Seminario de Derecho y Medicina y esperamos seguir publicando y difundiendo sus resultados.

La Academia también se dará a la tarea de apuntalar su vinculación con la industria farmacéutica, para abordar dos aspectos: por un lado, poner en el centro de la relación entre esta industria y el gremio médico, en su práctica cotidiana, el tema del ejercicio ético de la medicina, en el marco de las actividades que en la materia contempla el Consejo de Salubridad General; por otro, buscar su apoyo para fortalecer el quehacer —autónomo y crítico por supuesto— de nuestra corporación.

En el terreno de la investigación y la innovación, la Academia tiene el especial compromiso de fomentar su desarrollo y de impulsar su alcance entre los jóvenes estudiantes de medicina, como ya lo han venido haciendo distinguidos académicos, la Universidad Nacional y FUNSALUD, entre otras instituciones.

Consideramos crucial desarrollar acciones conjuntas de investigación e innovación en salud, desde diferentes perspectivas incluyentes. De hecho, ya está convenida para los días 24 y 25 de junio, la realización del Congreso Nacional de Innovación en Salud, organizado en el marco del Foro Consultivo de Ciencia y Tecnología, con el Consejo Consultivo de Ciencias y FUNSALUD.

Del mismo modo, con la Academia Mexicana de Ciencias también hemos coincidido en dos temas cruciales para la salud: el relativo al cambio climático y en el de salud global, concepto que alimentará cada vez más la visión de la salud desde una perspectiva internacional. De hecho, en el recinto de la Academia se inicia el día de mañana, en combinación con la Universidad Nacional y la Secretaría de Salud, el primer simposio del año, con el tema “Algunos problemas globales de salud de impacto local”, en el cual tomarán parte distinguidos especialistas provenientes de cuatro continentes.

Por supuesto, nuestra corporación consolidará su contacto con el Instituto Politécnico Nacional y otras instituciones de enseñanza superior de todo el país, vinculación que, de seguro, hará posible un intercambio sustantivo de ideas y conocimientos que en el corto y mediano plazos rinda frutos para todos los involucrados.

En este mismo sentido, la Academia Nacional de Medicina prevé la necesidad de fortalecer la relación con academias de otros países, aprovechando los buenos antecedentes con que cuenta por su labor previa, que incluso llevó a que México tuviera un exitoso desempeño al frente de la presidencia de la Asociación Latinoamericana de Academias de Medicina (ALANAM), durante el bienio 2007-2008.

Para tal fin, también aprovecharemos la reciente presencia de distinguidos académicos mexicanos en ámbitos internacionales, entre los que destacan la presidencia de la Asociación Internacional de Universidades, la presidencia de la Comisión de Biotecnología de la OCDE y la dirección de la Escuela de Salud Pública de Harvard.

Otro espacio relevante será la vinculación directa con los distinguidos académicos honorarios, como Harvey Fineberg, presidente del Instituto de Medicina de Estados Unidos, con quien hemos mantenido un contacto cercano para

buscar el fortalecimiento mutuo y para revisar temas de interés binacional.

Con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), la Academia prevé llevar a efecto una tarea crucial como instancia de consultoría, para analizar los estudios y mediciones del comportamiento y del perfil poblacional que reporta, lo que permitirá conocer e interpretar adecuadamente la información vinculada a salud.

Por otra parte, de cara a las celebraciones del bicentenario de la Independencia y del centenario de la Revolución Mexicana, la Academia prepara la realización del Congreso Nacional Reglamentario, con el objeto de examinar los alcances y la perspectiva de su quehacer.

Del mismo modo que con la Conferencia Magistral *Dr. Ignacio Chávez* y con la Cátedra *Miguel Jiménez* hacemos un reconocimiento a la figura y obra de estos singulares médicos, también consideramos pertinente que la Academia continúe reconociendo la trascendencia de otras figuras señeras de la ciencia médica, para honrar su memoria y subrayar la importancia de sus aportaciones a la medicina mexicana.

Un propósito de singular importancia es incorporar a más médicos con nivel de excelencia a nuestra agrupación, así como abrir espacios a las nuevas áreas de conocimiento que van cobrando relevancia por sus beneficios para la salud.

En esta vertiente, también consideramos esencial fortalecer el ejercicio de la medicina general y darle la perspectiva que exige el Programa Nacional de Actualización y Desarrollo Académico para el Médico General (PRONADAMEG).

Otros aspectos por abordar dentro de nuestras actividades son ampliar la presencia de la Academia entre la sociedad, así como efectuar estratégicamente las sesiones ordinarias en otros espacios académicos líderes en el campo, para sumar la presencia y apoyo de otras instituciones de salud que tienen una importancia creciente en las entidades federativas.

El programa académico 2009 que hoy iniciamos parte del marco de referencia elaborado con las aportaciones de los académicos, pero habrá de enriquecerse a partir de las opiniones y propuestas de un amplio número de instituciones de salud del país. También se ha previsto realizar un conjunto de sesiones dedicadas a la medicina y su intersección con diferentes expresiones del arte y la cultura.

Asimismo, haremos un esfuerzo particular para renovar, modernizar y proyectar con mayor amplitud la actividad editorial de la Academia —en particular la presencia y alcance de la *Gaceta Médica de México*—, a través de redoblar el apoyo a sus editores y de buscar su viabilidad y sustentabilidad financiera.

Los aspectos señalados anteriormente son algunos de los más importantes que desarrollaremos en nuestro programa de trabajo 2009, teniendo en mente, desde luego, su consolidación en el bienio y su continuidad en el largo plazo. Éste es un compromiso asumido por nuestra mesa

directiva, en donde destaca la presencia del doctor Fause Attié, a quien le deseamos se reincorpore muy pronto con nosotros.

El día de hoy, la Conferencia *Dr. Ignacio Chávez* se denomina “La medicina: conocimiento y significado”, dictada por el académico doctor Carlos Viesca, distinguido especialista quien comparte plenamente la idea que expuso el insigne mexicano don Ignacio Chávez en 1959: “la preocupación máxima del hombre debe ser el hombre mismo...”, nada más claro para dejar constancia del verdadero humanismo que hacía suyo uno de los más ilustres médicos mexicanos del siglo XX.

Amable auditorio, señoras y señores académicos, distinguidos invitados: quiero hacer patente la vocación de la Academia Nacional de Medicina de México por la excelencia de la medicina científica, la formación de nuevas generaciones de profesionales del más alto nivel, el ejercicio de la medicina general, en tanto recurso indispensable para la atención de la salud de la mayor parte de la población, así como su compromiso con el desempeño, articulación y fortalecimiento de todas las instancias que integran el Sistema Nacional de Salud.

No quiero dejar pasar esta oportunidad para solicitarle al doctor Córdova, llevar este mensaje al señor presidente: la Academia considera urgente, precisamente en los tiempos de crisis que vivimos, la necesidad de redoblar esfuerzos para disponer de mayores recursos para la investigación y la formación de profesionales estratégicos en medicina. Nada será más redituable para el país, para nuestra sociedad, que invertir en la generación de nuevos y originales conocimientos para prevenir daños y preservar la salud en toda la extensión de la palabra.

Reitero nuestra disposición de cumplir a cabalidad con la responsabilidad que nos atañe como órgano consultivo del gobierno de la República, para lo cual estamos abiertos a su consulta permanente, ante la que seremos, sin duda alguna, propositivos.

Para finalizar, quiero compartir con ustedes una reflexión. Uno de los más grandes pensadores de nuestro tiempo, George Steiner —honrado hace dos años con el premio Alfonso Reyes por nuestro país— señaló: “nunca como ahora ha habido más información y menos conocimiento”. Este pensamiento, esta reflexión nada superficial, es, sin duda, aplicable a muchos campos y experiencias de nuestra vida contemporánea, pero nos es útil para enfatizar que no puede ser una divisa que permeé el terreno de la medicina y su ejercicio profesional; por el contrario, nos debe hacer pensar y llevar a actuar bajo la idea de que se invierta la ecuación de estos términos, o de que, al menos, ambos sustantivos, información y conocimiento, tengan una similar presencia en nuestras vidas y, sobre todo, en la experiencia profesional del médico que se centra en la limitación y prevención de los daños y, finalmente, en la preservación de la salud.

## Declaratoria inaugural 2009

José Ángel Córdova-Villalobos\*

*Secretario de Salud*

“No estoy de acuerdo con lo que dices,  
pero defenderé con mi vida tu derecho a expresarlo”  
*Voltaire (1694-1778)*

**E**l día de ayer, con el privilegio de contar en la Academia Mexicana de Cirugía con muchos de los hoy presentes, recordé a Antonio Caso, en particular la frase que expresó en 1910. Lo hago a manera de sentencia porque considero que en nosotros está la solución de muchos de los retos que enfrentamos; en esta especial ocasión de inicio de los trabajos de nuestra Academia Nacional de Medicina, vale la pena recordarla y no solo eso, sino ponerla cada día en práctica. Cito: “Volved los ojos al suelo de México, a los hombres de México, a nuestras costumbres y nuestras tradiciones, a nuestra esperanza y nuestros anhelos, a lo que somos en verdad.”

Acudo con la honrosa representación que me ha conferido el señor presidente de la República, licenciado Felipe Calderón Hinojosa, con gran gusto a esta Ceremonia Inaugural del CXLVI Año Académico. Estimado doctor Manuel Ruiz de Chávez, reciba el saludo y la felicitación que por mi conducto le envía el señor presidente, deseándole a usted y a la mesa directiva el mejor de los desempeños y, sobre todo, el cumplimiento de las metas que se han propuesto para este año 2009.

Este año 2009 plantea grandes retos y profundos desafíos, los cuales debemos enfrentar como sociedad mexicana unida; así nos ha convocado el titular del Ejecutivo Federal. A través de muchas personalidades hemos podido observar una respuesta de apoyo irrestricto. No podría ser de otra manera y estoy seguro que los que conformamos esta noble institución, habremos de atender el llamado a la unidad y de responder como ciudadanos responsables, cada cual desde su ámbito, cada cual desde sus capacidades y potencialidades, pero todos unidos y en eso estoy seguro, trabajando arduamente en la construcción de una nueva generación de mexicanos que sepan valorar y engrandecer a nuestro país.

“México está inmerso en un proceso de transformaciones que no puede ni debe detenerse. La consolidación democrática del país está abriendo paso a una etapa de

modernidad en diversas áreas de nuestra vida económica, política y social. Como nunca antes, el destino de nuestra nación dependerá de lo que los mexicanos hagamos o dejemos de hacer. Enfrentamos retos nacionales y globales que exigen respuestas inmediatas y eficaces”.

Esta frase la he retomado del mensaje a la nación que hiciera el presidente Calderón cuando se presentó el Plan Nacional de Desarrollo 2007-2012, cita hoy por demás vigente.

La crisis financiera mundial que vivimos producto del abuso de los esquemas globalizados con enfoque de consumo y de mercado dio en su momento beneficio a los grandes capitales, pero profundizó la problemática preexistente en muchos países, afectando con ello a personas, comunidades, sociedades y naciones enteras. Situación cuya solución no se vislumbra todavía; sin embargo, si cerramos filas analizando con atención nuestras necesidades y los recursos que poseemos, habremos de salir adelante y fortalecidos.

Las naciones y sus sociedades que se han visto inmersas en épocas de crisis han podido salir adelante si se logra reafirmar el orgullo, el sentido de pertenencia y el sentido de nación. Debemos vivir intensamente y con estrategia esta crisis y verla como una formidable oportunidad para reconocer nuestras fortalezas, atender nuestras debilidades y enfrentar unidos el reto, sin olvidar a los compatriotas que de suyo están en desventaja y para los cuales nos debemos muchos de nosotros, que tenemos el privilegio de proponer y actuar en consecuencia para reducir y atemperar las profundas variaciones y desigualdades que desafortunadamente persisten en nuestro país.

Como ya ha sido señalado por diversas voces, en México tenemos la gran oportunidad de aprovechar los beneficios y ventajas que nos brinda la composición de nuestra población; debemos enfocarnos a atender cabalmente el llamado y juntos, sociedad y gobierno, trabajar por la construcción de una

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: José Ángel Córdova-Villalobos. Secretaría de Salud, Lijera 7, primer piso, Col. Juárez, Del. Cuauhtémoc, 06700 México D.F., México. Tel.: (55) 5553 1353. Correo electrónico: jcordova@salud.gob.mx

nueva generación de mexicanos, en cuyo desarrollo la educación y la salud son sin duda las palancas de ese despegue.

Por ello, una vez más quiero aprovechar esta importante tribuna que significa esta Academia frente a la sociedad mexicana, que representa especialmente al gremio médico mexicano y que a lo largo de los años se ha consolidado en los hechos como un extraordinario órgano consultivo del Gobierno Federal y promotor-ejecutor de muchas políticas públicas a través de las distinguidas personalidades que lo integran, cuyos resultados y logros son fieles testigos de esta afirmación.

Los integrantes del sector salud, tanto del ámbito público como del privado, tenemos la formidable oportunidad para trabajar unidos e integrarnos en un solo sistema de salud, atendiendo invariablemente a la crítica interna constructiva y habremos de modular acciones, estrategias y programas a fin de mejorar su ejecución y desempeño para conseguir de la mejor manera las metas y objetivos que nos hemos propuesto en favor del bienestar de todos los mexicanos.

Estoy convencido de que tendremos la inteligencia de ir conformando un país mejor y aprovechar las oportunidades que se nos presentan, sin olvidar la responsabilidad de atender de manera decisiva la enorme deuda que aún tenemos con quienes viven en condiciones de pobreza y marginación; esa es nuestra prioridad y así lo ha señalado el presidente Felipe Calderón. Además, en estos momentos de crisis debemos con mayor eficiencia utilizar los siempre escasos recursos, multiplicar la capacidad de atención para todos aquellos que ante la incertidumbre financiera se encuentren desprotegidos de la posibilidad de recibir atención médica de calidad, actuando como sector salud unido y solidario.

Contamos con los recursos para lograrlo. En este sentido, como sector salud responsable ya estamos trabajando en la atención de los migrantes. Recién hemos presentado un programa específico y habremos de ponerlo en marcha en breve desde los propios Estados Unidos; por otro lado, hemos trabajado en conjunto con la industria farmacéutica para generar ahorros sin afectar la calidad y seguridad de los medicamentos; estamos homologando procesos entre los integrantes del sistema para obtener, además de buenos resultados, economías de escala.

El desarrollo de nuestra nación, también debe verse como un derecho de todos los mexicanos de hoy, sin distinción de género, edad, condición social o económica, laboral o de grupo o del lugar en donde residan. Estamos iniciando el ejercicio presupuestal de manera adelantada a fin de concretar a la brevedad el inicio de nuevos proyectos, la continuidad de los ya comenzados y la conclusión de otros, y, además, con la estrategia contracíclica que representa la mayor inversión en la historia en obra pública anual en salud, contener la pérdida de empleos que enfrentamos al igual que muchos países por la crisis financiera.

Por todo ello, además de atender los problemas presentes, requerimos de igual manera prever el futuro; por esa razón estamos trabajando, para consolidar una plataforma que nos permita contar con una población responsable

frente a su salud, una población que adopte la prevención y el autocuidado como estandarte.

A partir de este año se ha explicitado en los convenios estatales una inversión de 11 mil millones de pesos dirigidos y etiquetados específicamente a las acciones de prevención.

En materia de atención a la salud estamos emprendiendo juntos una profunda reestructuración organizacional y funcional con el concurso de nuestras instituciones públicas de salud, lo que implicará convertir la gestión de intereses comunes en una prioridad nacional en cuanto a los temas regionales y nacionales; establecer los mecanismos jurídico-legales y normativas de la estrategia y modernizar los sistemas de gestión y asegurar la cobertura universal.

Implica asegurar la participación de todas las instituciones públicas y privadas de salud, las organizaciones académicas y sociales y la propia sociedad, y establecer una plataforma de control orientada a la consecución de resultados y la gestión del conocimiento.

También considera de manera urgente, la actualización de los sistemas de salud de acuerdo con las necesidades y condiciones epidemiológicas y socioantropológicas, esto es, renovar nuestro modelo de atención en un contexto pluricultural, con enfoque en la APS y la práctica médica humanista; establecer redes y metarredes de servicios y de recursos de salud, con perspectiva de procesos, de manera integral e integradora, así como establecer los mecanismos para la optimización de la infraestructura en salud disponible.

La participación y coordinación con los diferentes niveles de gobierno, las instituciones de salud, las instituciones de enseñanza e investigación, el sector privado, y las academias, como la Academia Nacional de Medicina, son necesarias y un requisito.

En nuestro mundo de transformación, el acceso a una medicina científica y humana constituye una necesidad imperiosa. La revolución científica, intelectual y biológica en la que estamos inmersos, terminará por construir nuevos paradigmas médicos, por lo que la formación del profesional de la medicina debe considerar, por igual, tanto los adelantos técnicos y la actualización científica, como aspectos filosóficos y culturales, que tienen una materia tan cargada de significados de toda índole para la salud humana.

Todo este contexto global y nacional hace que dentro de la misma Academia Nacional de Medicina se genere la necesidad de renovación, de redimensionamiento y de adaptación al entorno global, aceleradamente cambiante.

Las academias, herederas del espíritu racionalista griego, trascienden su carácter de tribunales que siguen criterios enciclopédicos basados en la reunión y clasificación de los saberes acumulados. Trascienden la estructura tradicionalmente familiar y de búsqueda de la excelencia individual para redimensionarse hacia el liderazgo con una actitud de convocatoria global, dando cabida a todos aquellos que tengan aportes que hacer frente a los retos futuros de los avances de las ciencias médicas.

Esperamos como mexicanos seguir trabajando unidos. Exhorto de nueva cuenta a los integrantes de esta importan-

te Academia, a continuar brindando todo su apoyo. Ahora más que nunca requerimos redoblar esfuerzos y replantear esquemas que no han dado resultado, o innovar y aplicar otros en la búsqueda de mayor efectividad e impacto social, además de lograr el apoyo decidido y decisivo de nuestra población.

Agradezco su atención y les felicito nuevamente por el inicio de este año académico. Doctor Ruiz de Chávez, le

deseo a usted y a su mesa directiva, el mejor de los éxitos en el primer año de su gestión. Enhorabuena.

“La Academia debe ser y es el puente que enlaza dos mundos no tan distantes: salud y sociedad.”

*Juan Goiria*

*Presidente de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao, España.*

## Juan Ruiz Gómez y su tiempo (1929-2007)<sup>1</sup>

Gonzalo Gutiérrez\*

Juan Ruiz quiso entrañablemente a México, su patria, a través de su trabajo; de su mujer, sus hijos y sus nietos; de su paisaje, sus notas y sabores, sus letras y sus gentes.

Hijo de padres españoles, nació en La Habana en 1929 y llegó a México al año y medio de edad, cuando la Revolución se había bajado del caballo y, según Pablo Neruda, se había trepado a las paredes en abigarrados murales, había inundado el país con canciones, bailes y poemas que reivindicaban su identidad, pero también con aburridísimos discursos.

Creció bajo el influjo del nacionalismo revolucionario que nos hizo creer que “como México no hay dos”, que construyó o consolidó las instituciones que nos permitieron superarnos y que aún hoy nos sostienen, que nos brindaron múltiples oportunidades de superación y que Juan Ruiz supo aprovechar.

De su padre, español transterrado primero de Cuba y luego a México, heredó el gusto por el buen vino y la comida, así como una colección de óleos, dibujos y acuarelas de buenos pintores hispanos y mexicanos, que con el tiempo pudo acrecentar, y en cuya tarea nos involucró a compañeros y amigos, invitándonos a conocer mejor el mundo del arte. También con frecuencia nos invitó a disfrutar la buena mesa, pero como no le gustaba lo dulce, desarrolló una insólita habilidad para decir las cosas más tiernas con el lenguaje más rudo.

Estudió la primaria en la Escuela Juan Ruiz de Alarcón y la secundaria en la Academia Hispano Americana, al lado de hijos de refugiados y con maestros españoles en el exilio. De ellos aprendió lo mejor de la cultura republicana y el respeto por Lázaro Cárdenas, a cuyo sepelio le acompañó.

La carrera de medicina la hizo en la escuela de Santo Domingo, cuando no estaba invadida por el comercio ambulante y al cruzar la Plaza se podía escuchar el acompasado ritmo de las prensas y el teclear de los “evangelistas”. Su inquietud le llevó a buscar otros caminos, lo que no le impidió obtener el título de médico cirujano y partero, que por entonces así extendía la Universidad Nacional Autónoma de México.

Se inició en el trabajo de laboratorio y en la investigación al lado de Mario Salazar Mallén, el agudo polemista que durante un tiempo inquietó a esta adusta y solemne Academia. Continuó después sus estudios en el *National Institute for Medical Research* en Londres, donde profundizó en diversas “disciplinas básicas”. Su estancia en Inglaterra no cambió sus

gustos ni su carácter, y prueba de ello fue, entre otras cosas, que a su regreso nunca se quejó de falta de recursos para su laboratorio: su agudo ingenio y su tenacidad le permitieron resolver cualquier limitación al respecto. Fuera de su laboratorio era informal y bromista, pero dentro de él, rígido, disciplinado y tenaz, y exigía el máximo esfuerzo a todos sus colaboradores y subordinados.

A su regreso de Londres, trabajó como virólogo e investigador en el Laboratorio de Productos Biológicos de la Secretaría de Salud y en el Hospital Infantil de México durante cuatro años, periodo en el que realizó investigaciones relacionadas con la producción de interferón en diferentes circunstancias. Inició entonces una línea de investigación que desarrollaría a lo largo de toda su vida: la seroepidemiología. Primero estudió la prevalencia de anticuerpos contra el virus de la influenza y enterovirus en grupos de diversas edades.

Publicó sus trabajos en revistas nacionales y extranjeras, entre éstas la prestigiada *Virology*.

En 1966 se hizo cargo del Laboratorio de Virología en el Departamento de Infectología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, donde permaneció como jefe hasta 1982. Fue un periodo muy productivo en la vida de Juan Ruiz. Sería prolijo escribir todas sus aportaciones, pero esquemáticamente se podrían sintetizar así:

- Organizó el primer laboratorio de virología en México para apoyo al diagnóstico clínico, lo cual permitió:
  - Conocer la etiología de las neurovirosis en la infancia en niños de la ciudad de México.
  - Describir las características clínicas de las infecciones respiratorias por virus de la influenza y por adenovirus.
- Participó en estudios seroepidemiológicos con el fin de:
  - Conocer la seroprevalencia de anticuerpos contra diversos agentes infecciosos: sarampión, rubéola, parotiditis, *Salmonella typhi*, *Bordetella pertussis*, *Entamoeba histolytica*, influenza, adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae* y herpes simple, en niños de la ciudad de México.
  - Conocer la seroprevalencia de anticuerpos contra agentes virales, en la primera encuesta seroepidemiológica nacional, realizada en México en 1976.

<sup>1</sup>Presentado el miércoles 30 de abril de 2008 en la Academia Nacional de Medicina.

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Gonzalo Gutiérrez. Arteaga y Salazar 855, Col. Contadero, Del. Cuajimalpa, 05500 México D.F., México. Correo electrónico: gonzalotg@prodigy.net.mx

Por estos trabajos, la Academia Nacional de Medicina le otorgó el premio Francisco Balmis, en el área de salud pública.

Posteriormente, Juan Ruiz emigró a la Secretaría de Salud, donde también realizó importantes tareas:

- Como Director General de la Gerencia de Productos Biológicos y Reactivos logró producir todas las vacunas del Programa Ampliado de Inmunizaciones, cuando Jesús Kumate era Secretario de Salud.

- Como investigador del Instituto Nacional de Salud Pública, comprobó, con estudios serológicos, la cobertura total del Programa Nacional de Vacunación.

Trabajó incansablemente hasta pocos días antes de su muerte.

Querido Juan, como ser inteligente que fuiste, eras enemigo de la solemnidad. Espero no haberte defraudado en este tu *In memoriam*.