



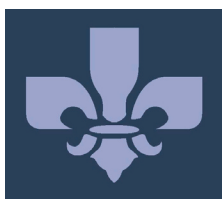
Revista Médica de la Universidad Veracruzana

ISSN: 1870 3267

Investigación, Docencia y Servicio

- Instituto de Ciencias de la Salud
- Facultad de Medicina Xalapa
- Hospital Escuela

Volumen 8, Número 1
Enero - Junio 2008



Revista Médica de la Universidad Veracruzana

Volumen 8, Número 1

Enero - Junio 2008

Contenido

> EDITORIAL	
Agua, como un riesgo para la salud Dra. Elda Maria del Rocio Coutiño Rodríguez	5
> ARTICULOS ORIGINALES	
Análisis del polimorfismo del gen <i>NRAMP 1</i> y susceptibilidad genética a tuberculosis en población de Coyopolan, municipio de Ixhuacán de los Reyes Jesús Antonio Lara Reyes, Salvador Contreras Huerta, Emilio Gamboa Flores, Alma Clementina Andrade Bonilla, Sandra López Huerta, Dolores Carranza González, Armando Méndez Pérez	14
La avispa amarilla (<i>Polistes mexicana</i>): nuevo vector de actinomicetos en micetoma Abel Martínez Reyes, Hernán Cruz López, Miguel A. Aburto Sánchez, Luis Isauro García, Miguel A. Camacho, Misaél Gómez Franco	19
Estudio de la actividad contractil uterina basal durante el ciclo estral de la rata Apolo Adolfo Carrasco García, Miguel Ángel Camacho Pernas, Pablo Pacheco Cabrera, Porfirio Carrillo Castilla	25
Evaluación del Potencial de Redes Bayesianas en la Clasificación en Datos Médicos Rocío Erandi Barrientos Martínez, Nicandro Cruz Ramírez, Héctor Gabriel Acosta Mesa, Ivonne Rabatte Suárez, Patricia Pavón León, Maria del Carmen Gogiascoechea Trejo, Ma. Sobeida L. Blázquez Morales	33
> ARTICULOS DE REVISION	
El papel inmunorregulador del factor de crecimiento transformante beta ($\text{TGF-}\beta$) en las infecciones parasitarias Aracely López Monteon, Angel Ramos Ligonio	38
La investigación en Educación para la Salud. Retos y perspectivas Irma Aída Torres Fermán, Fco. Javier Beltrán Guzmán, Carmen Barrientos Gómez, Dolores Lin Ochoa, Gerardo Martínez Perales	45
> COMUNICACION CIENTIFICA	56



Revista Médica de la Universidad Veracruzana

Director

Marco Antonio González Rivera -
Inst. de Ciencias de la Salud / Fac. de Medicina-Xalapa

Editor

Patricia Pavón León - Instituto de Ciencias de la Salud

Editores Asociados

Rafael Velasco Fernández
Carlos M. Contreras Pérez
Lilia Irene Durán González

Consejo Editorial

Patricia Pavón León - Instituto de Ciencias de la Salud
Irma del Carmen Osorno Estrada - Fac. de Medicina-Xalapa
Carlos Blázquez Domínguez - Hospital Escuela

Director Fundador

José Arenas Benhumea

Indizada:

Imbiomed
Latindex

Comité Editorial

Instituto de Ciencias de la Salud

Leodegario Oliva Zárate
María Gabriela Nachón García
María del Carmen Gogeochea Trejo
María Sobeida Leticia Blázquez Morales
Pedro Guillermo Coronel Brizio
Victor Landa Ortiz

Facultad de Medicina-Xalapa

Ángel Alberto Casillas Cruz
Armando Méndez Pérez
Berta E. Cocotle Ronzón
Pedro Chavarria Xicotencatl
Rafael Cano Ortega
Saturnino Navarro Ramírez

Hospital Escuela

Carlos Alejandro Galván Peña
J. J. Daniel López Muñoz
Juan José Martínez Meza
Jorge Galvan Ortiz
Matilde Arellano Gajón

Corrección de estilo

Carlomagno Sol Tlachi - Instituto de Investigación Lingüístico-Literarias
Faustino Gerardo Cerdán Vargas - Becario Inst. de Inv. Lingüístico-Literarias

Diseño interior y formación

Víctor Olivares García - Instituto de Ciencias de la Salud

Diseño Portada

Xavier Cozar Angulo

Universidad Veracruzana

Rector

Raúl Arias Lovillo

Secretario Académico

Ricardo Corzo Ramírez

Secretario de Administración y Finanzas

Victor Aguilar Pizarro

Director General de Investigaciones

Adalberto Tejeda Martínez

Revista Médica de la Universidad Veracruzana® es una publicación semestral del Instituto de Ciencias de la Salud, de la Facultad de Medicina -Xalapa y del Hospital Escuela de la Universidad Veracruzana. Todo material enviado para su publicación será propiedad de la revista. Reserva de Derecho al Uso Exclusivo del Título: 04-2004-063012254500-102. La originalidad de los artículos así como las opiniones expresadas serán responsabilidad de los autores. Toda la correspondencia debe dirigirse al editor de la revista a la siguiente dirección: Instituto de Ciencias de la Salud, Av. Dr. Luis Castelazo Ayala s/n Col. Industrial Ánimas, 91190, Xalapa, Veracruz, México, Tel. (228)8418925, fax 8418926, correos electrónicos: revista_medica@uv.mx, rev_meduv@hotmail.com. Página web: www.uv.mx/rm. Impresa en **DIGITEX**, Leona Vicario # 8, Centro, Tel. 8185472, Xalapa, Veracruz.



EDITORIAL

Agua, como un riesgo para la salud

Dra. Elda Maria del Rocio Coutiño Rodríguez

El agua es uno de los elementos vitales, sin ella la forma de vida que concebimos no existiría. Hace más de 2,500 años, **Tales de Mileto** la consideraba como “*el principio de todo lo que existe*”, y el **Coran** (Sura 21:30) menciona “Hicimos de agua a cada ser vivo”. De acuerdo con las teorías del origen de la vida, ésta tuvo sus orígenes en el agua y como sabemos no se puede dar ningún proceso biológico en su ausencia, todos los procesos bioquímicos requieren de ella. No es un hecho fortuito que la superficie de la Tierra, conocida como el planeta azul, esté rodeada en más del 70% de agua; lo mismo que el cuerpo humano esté formado de agua en más del 60% en la edad adulta y al nacer este porcentaje sea alrededor del 75%. Además en la atmósfera existen cantidades elevadas de agua, alrededor de 12,550 km cúbicos en forma de vapor: Sin embargo, su distribución no es equitativa en la tierra, depende de muchos factores.^{1,2,3,4}

Las propiedades del agua se deben a su estructura química, formada de dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno (H₂O) unidos por enlaces covalentes. Las características electronegativas del oxígeno y del hidrógeno, le confiere propiedades fisicoquímicas únicas como la formación de cargas parciales o densidades electrónicas que intervienen en la formación de puentes de hidrogeno entre sus propias moléculas y con otras. Por esta propiedad, las moléculas se pueden clasificar como no polares, insolubles en agua, y polares, aquellas que tienen afinidad al agua y son solubles en ésta. Por otra parte, a partir de la disociación del agua se elabora la escala de pH donde el

punto de neutralidad lo constituye el agua.¹

Esta propiedad permite no sólo el desarrollo de los diferentes organismos que dependen de valores estrictos de pH, sino de ser considerada como el disolvente universal y vehículo de transporte para muchos compuestos vitales, y no entre ellos los contaminantes, tanto químicos como biológicos, provenientes de distintas fuentes emisoras que alcanzan los suelos y la atmósfera. Igualmente dadas las propiedades fisicoquímicas inherentes a ésta se pueden encontrar en forma líquida como agua salada en océanos, mares y marismas, y en forma dulce en manantiales, ríos, lagunas y lagos; en forma gaseosa en nubes, en la humedad relativa de la atmósfera, y finalmente en forma sólida como hielo congelado en los polos y en los nevados y glaciares de algunas montañas.^{1,3,4}

Sin embargo, a pesar de que la corteza terrestre y la atmósfera albergan gran cantidad de agua, la gran mayoría no es consumible por ser de naturaleza salada. La mayor proporción (97%) se encuentra en los grandes océanos y mares, y únicamente 3% es agua dulce, lo que la convierte en el bien más valioso para el mantenimiento de la existencia humana. De este porcentaje consumible, es muy poca la que es potable, únicamente alrededor del 0.027% del total de agua potable de la Tierra está inmediatamente disponible, la mayoría, el 70% se encuentra bloqueada en los polos, en los glaciares del Antártico, Groenlandia etc. El resto del agua potable es subterránea y se encuentra en la parte superior de la corteza terrestre o es superficial, acumulada en ríos, arroyos y lagos.^{1,3,4} De aquí la necesidad de cuidarla

y preservarla, pues, para que llegue a las comunidades y ciudades se requieren de procesos complejos de extracción, transporte, almacenaje y distribución. Se estima que alrededor del 18% de la población a nivel mundial no tienen acceso a un mejor abastecimiento a menos de 1 km de distancia de donde habita.⁵

Lo anterior aunado al hecho que uno de los fenómenos más importantes para proveer de agua dulce a la superficie de la tierra es la lluvia, es decir el ciclo hidrológico, que permite mantener constante la concentración de agua atmosférica, mediante la evaporación del agua de los océanos; la subsiguiente precipitación de la misma sobre la tierra alimenta a los ríos, lagos, lagunas y yacimientos que abastecen de agua dulce a los mantos acuíferos o freáticos.

^{1,4} De estas reservas la obtienen las comunidades pequeñas y las ciudades, para nuevamente alcanzar los océanos. Es por tanto crucial preservar, mantener y no interferir artificialmente este ciclo hidrológico.

Las actividades del hombre han modificado seriamente este ciclo, entre ellas la deforestación y los altos procesos de urbanización han generando que exista poca o nula filtración a los mantos freáticos, alterando su distribución y las reservas disponibles en los yacimientos subterráneos; a lo que hay que agregar el problema del calentamiento global de la tierra. A esta escasez del agua se le suma el problema de la contaminación, ambos constituyen uno de los problemas cruciales que en la actualidad afronta la humanidad. El deterioro del medio ambiente es producto de las actividades antropogénicas: es decir de subsistencia, industriales, económicas, comerciales, entre otras del hombre. Con estas actividades se generan contaminantes biológicos, químicos o físicos y precisamente es el agua el receptáculo de las distintas fuentes y vías de los contaminantes ambientales naturales o emitidos por el hombre. De tal manera, que se pueden distinguir varias fuentes de contaminación, por ej. la contaminación atmosférica es causada por las emisiones de las fábricas, vehículos automotores, aviones, etc.; la terrestre por el uso de pesticidas, plaguicidas, funguicidas, insecticidas, y otros contaminantes en las actividades industriales, agrícolas y ganaderas. Y las provenientes de las actividades domésticas del hombre, que están asociados a los desechos o excretas y constituyen las llamadas aguas

residuales, de alcantarillado, ricas en materia orgánica, favoreciendo la presencia de microorganismos infecciosos; igualmente los desechos industriales, agrícolas confluyen a los ríos, yacimientos y mantos freáticos. Se estima que 2 millones de toneladas de contaminantes provenientes de las actividades del hombre son vertidas diariamente a las cunas de agua.²

Por ello, especial repercusión tiene la explosión demográfica, que ha superado las medidas instituidas de sanidad para la recuperación, potabilización, distribución, control y racionalización de la adecuada utilización, así como de la reutilización a través de plantas de tratamiento de aguas residuales no contaminantes.

Ante la gravedad de la situación, organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización para la Educación, Ciencia y Cultura de las Naciones Unidas (UNESCO), Centro Panamericano de Ingeniería Sanitaria y Ciencias del Ambiente (CEPIS) y en México, las instituciones gubernamentales como las Secretarías de Desarrollo Social (SEDESOL), de Medio Ambiente Recursos Naturales y Pesca (SEMARNAP), Secretaría de Salud (SSA), Comisión Nacional del Agua (CNA) entre otras dependencias, han establecido la normatividad sanitaria ambiental para el control de la contaminación del agua, con el objetivo de evitar que las aguas residuales de las actividades contaminantes lleven el mínimo de éstos. Además de reglamentar el uso del agua que se: tomen medidas adecuadas en el desarrollo de complejos urbanos que impidan la filtración del agua, reutilice al máximo, eliminen adecuadamente los desechos y se reduzca el consumo innecesario de aquellos productos que dejan residuos peligrosos y contaminantes pues sólo así se conseguirá un ambiente propicio para mantener nuestra salud y calidad de vida. Es decir, que haya medidas de saneamiento ambiental para el uso y manejo del agua, del cual se carece en la mayoría de los países en desarrollo y en situación de pobreza extrema, por los altos costos de los procesos de distribución. Se estima que a nivel mundial 1.1 billón de personas tienen poco acceso para mejorar las fuentes de agua y aproximadamente 2.4 millones de personas viven en condiciones insalubres, esto se refleja en las altas tasas de morbilidad y mortalidad de enfermedades

infecciosas y parasitarias entre ellas las diarreas, que afectan a los países en desarrollo a nivel mundial, en donde con sistemas adecuados de saneamiento del agua e higiene se podrían disminuir considerablemente, hasta un 26%.^{4,6,7}

De esta manera, la contaminación del agua es una de las principales preocupaciones en la mayoría de los países desarrollados a pesar de ser un problema crucial en países en desarrollo, donde existen las tasas más altas de enfermedades asociadas al agua. Aproximadamente 2,300 millones de personas padecen enfermedades relacionadas con el agua y 2.2 millones mueren de enfermedades gastrointestinales. Más alarmante aún es que 60% de la mortalidad en niños menores de 5 años de edad a nivel mundial es causado por diarreas, enfermedades infecciosas y parasitarias, asociadas con el agua.^{6,7}

En 1980, "United Nations Children's Fund" (UNICEF) informa que a nivel mundial los episodios de diarreas en niños de este grupo de edad era altísima, de 1,300 millones y de éstas entre 60 y 70% cursaban con deshidratación aguda que conducía a la muerte. En 1983 a nivel mundial, hubo 26,206 muertes de niños menores de 5 años y no fue hasta que en 1984 se crea el programa de control de enfermedad diarreica aguda, que incluye el uso del "Vida suero oral", que se reduce considerablemente la tasa de mortalidad infantil. Sin embargo, nuevamente los países mas pobres no tienen acceso al tratamiento, y hay que añadir a éste problema que cerca de 70% de 1.3 billones de personas que viven en extrema pobreza son mujeres.^{4,8,9}

En países en desarrollo con pocos programas de saneamiento ambiental, las enfermedades gastrointestinales aún siguen siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil. Según datos de la OMS cada día mueren en el mundo unas 6,000 personas a causa de la diarrea. Sólo en 2001 aún murieron 1,96 millones de personas por diarrea infecciosa; de éstos cerca de 90% (1,3 millones), eran niños menores de cinco años. Además entre 1,085,000 y 2,187,000 de las muertes a nivel mundial pueden atribuirse al agua, sanidad ambiental e higiene personal y de los alimentos.^{4,6,7}

En el estado de Veracruz las enfermedades intestinales, particularmente diarreas, ocupan las primeras causas de morbilidad y mortalidad infantil, tan sólo en el 2005 tanto en la entidad como a nivel nacional ocuparon el

segundo lugar en morbilidad y el primero en mortalidad en niños de 1 a 4 años.^{10,11}

Sabemos que para la mayoría de las enfermedades infecciosas gastrointestinales, el principal factor de riesgo es el consumo de agua contaminada biológicamente que ingresa al organismo por consumo directo y transmisión fecal-oral, es decir, están relacionadas con la contaminación con excretas humanas.^{12,13} Se caracterizan por ser fácilmente transmisibles por otros medios como las manos, ropa o alimentos. Por ejemplo, tenemos a la fiebre tifoidea, cólera, disentería amibiana, disentería bacilar, gastritis y gastroenteritis. Éstas son causadas por microorganismos como bacterias (*Escherichia coli enterohemorrágica*, *enteropatogénica*, *Campilobacter jejuni y coli*, *Salmonella typhi*, *Yersenia enterocolítica*, *Vibrio cholerae*, *Shigella sp*, *Salmonella sp*, *Legionella sp*, *Micobacterium no tuberculosa*, *Burkholderia pseudonallei*); virus (adenovirus, enterovirus, hepatitis A, y Rotavirus), y también tenemos parásitos, siendo los principales organismos causantes los protozoarios (*Acanthamoeba*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Entamoeba*, *Giardia*, *Naegleria* y *Toxoplasma gondii* *Balantidium*) y los helmintos (*Ascaris*, *Trichuris*, *Fasciola*, *Equinococcus*, *Necator*, *Strongiloides*, *Dracunculus medinensis*, *Schistosoma sp*). Todos ellos representan un verdadero problema de salud pública.¹³

Sin embargo, otras enfermedades gastrointestinales también se asocian a la ingestión de aguas que contienen sustancias químicas tóxicas en concentraciones perjudiciales. Estas sustancias pueden ser de origen natural o artificial, generalmente de localización específica. Por ejemplo, Metahemoglobinemia infantil, fluorosis endémica crónica, sustancias tóxicas como plomo, arsénico, mercurio o hierro y gastroenteritis por ingerir alimentos contaminados por hongos o bacterias que producen toxinas, como son *Campylobacter jejuni*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium botulinum*, *Salmonella*, *E. coli O157:H7*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella*, *Toxoplasma gondii*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolítica*, y se transmiten por los alimentos que tuvieron contacto con agua contaminada, propiciando su proliferación.

Por otra parte, la contaminación del agua modifica sus propiedades fisicoquímicas lo que afecta al equilibrio y los estilos de vida de los organismos presentes en ese nicho

ecológico. Esto permite el desarrollo de otros organismos que son transmisores de enfermedades. Igualmente el contacto directo con agua contaminada genera algunas enfermedades de la piel a causa de un aumento de la presencia de hongos patógenos, o a través de las membranas de las mucosas de los ojos, nariz o de lesiones de la piel donde por el contacto directo se introducen microorganismos presentes en aguas como la *Acanthamoeba*, *Aeromonas*, *Bukholderia*, *Micobacterium*, *Pseudomonas*, *Schistosoma* y *Leptospiras* entre otras.

Las características del agua favorecen también la presencia de otros microorganismos asociados a enfermedades no directamente transmitidas con el agua, sino por microorganismos que pasan una gran parte de su ciclo vital en el agua y otra como parásitos de animales. Es el caso de la oncocercosis y de enfermedades de origen vectorial relacionadas con el agua, donde los vectores, generalmente mosquitos y moscas, son portadores de virus y rickettsias; que se crían y viven cerca de aguas estancadas como sería el caso del mosquito *Aedes egyptus* transmisor del virus del dengue clásico o su forma hemorrágica, del mosquito *Anopheles*, transmisor del protozooario *Plasmodium vivax* o *P. malariae*, causantes del paludismo o la malaria.

Cada año ocurren por lo menos 300 millones de casos de malaria aguda, es la enfermedad más extendida, es endémica en 100 países en vías desarrollo, más de 1 millón de personas muere de malaria cada año. África Subsahariana, es la zona más afectada por la malaria y otras enfermedades con base agua como el caso de la esquistosomiasis, alrededor de 200 millones de personas en el mundo están infectadas por el gusano causante de la enfermedad, unos 20 millones son víctimas de graves consecuencias. Esta enfermedad aún se encuentra en 74 países en desarrollo, con poco saneamiento ambiental, cerca de 88 millones de niños menores de quince años se infectan cada año con la esquistosomiasis.^{4,7} Ambas enfermedades están presentes en el estado de Veracruz, aunque no ocupan las primeras causas de morbilidad y mortalidad. No así para el caso del dengue donde la entidad veracruzana es una de las más afectadas, tan sólo para el 2004 la incidencia acumulada fue de 200.2 casos por 100,000 habitantes y del dengue hemorrágico de 21.77 por 100,000.¹⁴

Por otra parte, el estado de Veracruz se ve afectado seriamente con las devastaciones ecológicas (huracanes y época de intensas lluvias) durante los meses de septiembre, octubre y noviembre, por si solas son un serio problema asociados al agua, aunado al hecho que traen consigo otras enfermedades ya que la mortandad de animales (bovino, caprino, ovino), reservorios de bacterias, contaminan el agua generando una serie de enfermedades gastrointestinales y otras como es el caso de la Leptospirosis, causada por la transmisión de *Leptospira interrogans*—de tipo espiroqueta—cuya transmisión también es a través del agua, enfermedad asociada a cuadros febriles severos semejantes a la fiebre amarilla y al dengue, interfiriendo en un diagnóstico y tratamiento oportuno.¹⁵

Existen otras enfermedades como el tracoma (*Chlamidias trachomatis*) y la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*), bacterias que se propagan en condiciones de escasez de agua dulce y de sanidad deficiente, así como en niveles socioeconómicos bajos, asociados en su transmisión a condiciones insalubres. De aquí que la mayor incidencia ocurra en África, Asia y América Latina con el primer, segundo y tercer lugar respectivamente de incidencia. Según la OMS, en el caso de América Latina, Brasil, Perú y México son los que tienen las mayores incidencias. En México, en los últimos 10 años el comportamiento de tuberculosis ha ido paulatinamente en descenso de 16,281 casos reportados para 2000, 15,269 para 2001, 14,310 casos para 2002, y para 2004 13,392. Sin embargo, son pocos los estados que aportan estas cifras, entre ellos Veracruz junto con Baja California, Chiapas y Nuevo León, son los que mas casos de tuberculosis presentan.¹⁶

La mayoría de las enfermedades transmisibles que aquejan actualmente a la humanidad, relacionadas con el agua, son parte de los problemas que enfrenta el estado de Veracruz, que además están asociadas con la calidad del agua consumible, enfermedades relacionadas de manera directa o indirecta con el uso y manejo del agua, por ello un aspecto elemental es el saneamiento de áreas que no cuentan con sistemas de agua potable, con sistemas de alcantarillado, ni con un manejo adecuado de la disposición final de afluentes residuales provenientes de líquidos industriales, de la producción de energía, del transporte, de las actuales prácticas de cultivo agrícola, y de las propias

emanadas de la actividad doméstica del hombre y de urbanización que por sí solo representan un problema por la explosión demográfica.

En Latinoamérica se estima una población de alrededor de 536 millones de habitantes, de los cuales más de 60 millones de personas no tienen acceso a una fuente mejorada de agua potable. Dos terceras partes son poblaciones rurales y 137 millones de personas no tienen acceso a un sistema mejorado de saneamiento. Además de las poblaciones urbanas servidas con alcantarillado sanitario, tan sólo 14% tratan sus afluentes mientras que el otro 86% descarga a los cuerpos de agua superficiales un poco más de 516 m³/s. de aguas residuales sin tratamiento, contaminando fuentes potenciales de agua para consumo y degradando los ecosistemas acuáticos, igualmente la mayoría de las ciudades costeras de América Latina y el Caribe. Las descargas de aguas residuales crudas ocurren en o muy cerca de playas de recreo y ríos, por lo que se han encontrado promedios geométricos de niveles de coliformes totales (indicadores de contaminación fecal) por encima de 100,000 NMP/100 ml. en playas públicas de recreo, con mediciones individuales que algunas veces llegan a niveles de aguas residuales crudas.^{17,18}

Otra preocupación en la agenda de la salud en torno al agua, es el uso desmedido de fuentes de agua embotellada y sus derivados en recipientes de plástico de dudosa calidad pues no especifican los procedimientos de purificación y además, representan un aumento de plásticos contaminantes que se vierten al medio ambiente.

Las instancias de salud deben redoblar esfuerzos y trabajar en conjunto con la sociedad, los municipios y programas gubernamentales para los problemas que afrontan, la mayoría relacionados con el agua, tanto la utilizada para beber, como aquella de deshecho comúnmente conocidas como residuales. Con la finalidad de que las políticas de salud en torno al agua sean encaminadas a controlar su calidad, mediante programas educativos dirigidos a todos los ámbitos hacia una cultura del agua saludable.

A continuación se analizarán algunos retos que el estado de Veracruz debe afrontar, basados en resultados de nuestras relevantes investigaciones relacionadas al agua y la salud, que requieren continuidad para la toma de decisiones, la normatividad y las políticas de salud en

torno al agua, asimismo para mantener informados a los lectores.

1. Mejorar el alcantarillado y el manejo de las aguas residuales antes que se viertan a los ríos, playas, etc. En Xalapa como en la mayoría de los municipios únicamente 10% de las aguas residuales son tratadas, por ello, a nivel mundial un problema de salud está relacionado con sanidad y Veracruz no se queda al margen. En el Instituto de Salud Pública a partir de 1998 hemos monitoreado en varios nichos ecológicos de aguas dos plantas acuáticas, lenteja de agua (*Lemna minor*) y el lirio acuático (*Eichornia crassipens*). Ambas pueden considerarse como indicadoras de contaminación fecal y reservorios de *Vibrio cholerae*,¹⁹ por lo que representan un riesgo latente para la salud pública. Deben tomarse en cuenta para evitar que bajo condiciones estresantes como sería el caso de incrementos en la temperatura, que alterarían las condiciones fisicoquímicas necesarias para reactivar la patogenicidad de la bacteria y generar un posible brote de cólera. Esto representa un grave problema en lugares de bajo saneamiento. Recientemente en el 2007, en Veracruz hubo un caso de cólera en Filomeno Mata, municipio con el más bajo índice de desarrollo, con graves problemas de agua y saneamiento, afortunadamente se controló a tiempo y no se propagó. Esto nos lleva a reflexionar que el cólera aún existe, que no es asunto olvidado¹⁹ y que puede emerger como lo reportan algunas investigaciones después de devastaciones ecológicas, como sucedió en el año 2005 con el huracán Katrina en los Estados Unidos, donde se reportaron 4 casos de cólera y 8 casos importados, en Canadá 7 y en Brasil 5 casos. Si miramos a África, para ese año los casos reportados fueron 125,082 y las muertes 2,230, con una tasa de letalidad de 1.78.²⁰ Este panorama nos lleva a considerar que debemos de monitorear nuestros receptáculos de agua, principalmente aquellos donde hay un aumento de esas plantas acuáticas, ya que éstas no sólo son indicadoras de contaminación fecal, sino al parecer actúan como reservorios permanentes del *Vibrio cholerae*, que si bien aunque se tratase de una cepa no toxigénica, condiciones ambientales favorecerían en la obtención de los genes patogénicos vía fagos como se ha reportado.

2. Realizar estudios más profundos sobre los mecanismos de transmisión de microorganismos, que comprendan estilos

de vida, sus reservorios y factores patogénicos asociados con la severidad de la enfermedad. Tal sería el caso del *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli enterohemorrhagica* y *Leptospira flexneri e interrogans* entre otras; donde se desconocen los mecanismos de la transmisión, ya que no se sabe si estas bacterias se propagan por alimentos regados con aguas contaminadas, con materia fecal u orina de animales infectados, o directamente entre los fluidos de hombres infectados.

Particularmente en el caso de la Leptospirosis, estudios realizados por Everest en 2006 ²¹ en la ciudad de Xalapa Ver., con la metodología propuesta por la norma (aglutinación), mostraron una alta prevalencia similar a la reportada para Chiapas de 37.76%, 14% en Yucatán con serovares, canícula y pomona, mientras que en Xalapa se encontró una prevalencia de alrededor de 29%.^{14,21,22} Estos datos se hallaron en población sana aparentemente asintomática, a la que se les aplicó un cuestionario y donde se encontró una asociación a la prevalencia de leptospira de los siguientes síntomas: cefalea, artralgia, náusea y fatiga.²³ Los serovares patógenos que se encontraron fueron icterohemorrhagiae y hyardo y el más frecuente fue la cepa no patógena patoc. Por ello, no debe descartarse la posibilidad de que, la presencia de esta bacteria en personas supuestamente sanas sin cuadros febriles se deba a la transmisión de una forma más inocua de la bacteria, vía agua o quizás a través de alimentos provenientes de animales infectados y/o sus fluidos (leche y sus productos), o vegetales regados con aguas contaminadas por orina de animales infectados o quizás una reinfección entre humanos, a través de sus fluidos. De aquí que el personal dedicado al campo de la salud tiene el reto de hacer una búsqueda intencionada de esta bacteria en agua y productos de origen animal, reservorios de la bacteria, que permitan esclarecer los mecanismos de su transmisión, sus diferentes estilos de vida en los distintos hospederos y reservorios, su patogenia para entender la frecuencia tan alta en Xalapa de Leptospirosis en un fase supuestamente crónica y asintomático sin presentar la fase aguda, y cuales serán sus repercusiones en la salud.

Existe poca información a nivel mundial de la prevalencia de Leptospirosis aguda a nivel mundial y menos aún en México y en la entidad Veracruzana pues

no estaba considerada en el marco epidemiológico sólo hasta hace unos años, en concurrencia con el desarrollo de graves inundaciones que han afectado al mundo y al territorio mexicano durante la última década, producto de los cambios climáticos.

Por otra parte, la necesidad de investigar su asociación con el dengue, pues en una pesquisa sobre prevalencia de anticuerpos contra dengue y leptospira, en la ciudad de Jáltipan, Ver.,²⁴ se encontró que de 500 individuos encuestados en 0.76% fue positivo únicamente para leptospira y 79.6% presentó anticuerpos contra dengue y de éstos 4% compartía anticuerpos a la leptospira *tarassovi* (en 50% de los casos positivos), *bratislava* (20%), *icterohaemorrhagiae: pomona, pyrogenes* y *Palo Alto* (15%), así como *grippotyphosa*, *H-89* y *Sinaloa ACR* (10%) y *canícola* (5%), no se menciona si buscaron el serovar patoc en la forma no patogénica, ni los serovares que se encontraron en Xalapa, Ver. Quizás sea ésta la razón para la baja prevalencia de 4.5 %.

Con respecto al estudio en Jáltipan, Ver., los datos de personas que presentaron anticuerpos contra dengue en esa población (79.6%) sitúa a la región y a la entidad como una zona hiperendémica con consecuencias alarmantes por el hecho de riesgo para la presencia de la forma hemorrágica del dengue.

3. Otro reto es la calidad del agua potable de consumo y su acceso a las localidades. Hay un problema serio que es el uso indiscriminado y sin control de desinfectantes utilizados para disminuir la carga bacteriana del agua y alimentos y cumplir con las medidas de calidad.²⁵ En ese aspecto debemos referirnos nuevamente al cólera y el uso de la plata coloidal, como desinfectante, ya que a partir del brote de cólera que azotó nuestro país a principios de la década de los noventa, las autoridades del sector salud se vieron obligadas a emprender acciones inmediatas para que se evitara la propagación de la epidemia y no se elevara el número de defunciones, que en México a partir del último brote de 1992 al año 1998 se contabilizaron alrededor de 43,000 casos y 509 defunciones.²⁶

Veracruz, al igual que el resto del país siguió un programa con el fin de sanear el agua para detener la transmisión, y dado que los métodos convencionales como el cloro dejaron de surtir el efecto deseado, se encontró

un sustituto más eficaz para la desinfección: la plata coloidal. Fue entonces cuando el uso de ésta cobró mayor trascendencia entre la población mexicana. Al igual que en el plano internacional, se incrementó su uso, principalmente con fines terapéuticos, utilizándose en quemaduras, enfermedades oftálmicas, en inhibir el crecimiento de hongos y de virus, y, hasta en el tratamiento de la diabetes y del SIDA.

Sin embargo, a pesar que el uso de la plata resultó eficaz para controlar el brote de cólera, se comprobó en estudios *in vitro* en el laboratorio de Ecología y Salud del Instituto de Salud Pública, que la actividad de la plata coloidal como bactericida depende del contenido de materia orgánica, pues su carácter de metal le hace tener alta afinidad a reaccionar con proteínas.²⁷ Principalmente se une a los grupos tioles (sulfidrilos) del aminoácido cisteína, lo que lo hace ser un desinfectante cuya efectividad dependerá del contenido de materia orgánica, requiriendo un lavado apropiado de las muestras antes de desinfectarlas^{13,25} y después del uso de ésta, ya que sabemos que parte de la actividad bactericida de la plata coloidal es su afinidad a los grupos tioles y es bien conocido que participan en permeabilidad celular, transporte electrónico, empaquetamiento genético y segregación cromosómica, y además son parte estructural de los receptores estrogénicos que poseen un dominio rico en cisteínas, receptores que actúan como factores de transcripción para muchos genes, sintetizando proteínas que no estaban presentes o aumentando su síntesis. Es precisamente esta afinidad lo que nos ha llevado a cuestionarnos si su uso indiscriminado a nivel mundial no está asociado a la incidencia de enfermedades crónico degenerativas como el cáncer, la diabetes, obesidad, hipertensión, enfermedades renales, dado que algunos de los genes asociados a éstas, están regulados a nivel de receptores nucleares (receptores permisibles: esteroides, tiroxina), que participan en la expresión de genes que regulan metabolismo de lípidos, azúcares entre otros.²⁸

Además a partir de 1997 hemos estudiado la actividad citotóxica y citogenética de la plata coloidal en células meristemáticas de cebolla, en linfocitos humanos y recientemente en cultivos celulares, y hemos encontrado que la plata coloidal dependiendo de la dosis y del tiempo

de exposición estimula considerablemente la división celular en los sistemas analizados, estimula la actividad de kinasas *cdc2* y incrementa el número de linfocitos y de las células plasmáticas, además de causar hemólisis, muerte celular, apoptosis e inducción de la caspasa 3.^{29,30}

Con base en estos hallazgos, un reto de las investigaciones en el campo de la salud es identificar las repercusiones en la salud, principalmente por el uso y abuso del consumo de la plata coloidal de la población ya que hay personas que le agregan directamente plata coloidal al agua de consumo y a veces le ponen más dosis que la que manejan los fabricantes. Y muchas de ellas usan terapias alternativas a base de plata coloidal. Esto representa un riesgo latente y evidente para la salud, por la cronicidad a la que se exponen, particularmente en cáncer. A este respecto, particularmente el cáncer de hígado comparado con el cáncer de estómago, ha ido en incremento, si vemos las estadísticas nacionales, la mortalidad del cáncer de estómago e hígado en el 2000 ocupaba el 15 y 19 lugar respectivamente, a partir del 2003 al 2005 pasan a ocupar el 14 y 15 lugar, respectivamente; sugiriendo un incremento notorio de la mortalidad por cáncer de hígado y a esto debemos considerar que las mujeres son las más vulnerables para el cáncer de hígado pues en ellas es la 13 causa de muerte mientras que el de estómago es la 15.¹¹

Por otra parte, no existe una normatividad en la venta de derivados de plata coloidal por medios electrónicos donde existe una gama de productos que se ofertan para tratamientos, por lo que se desconoce el consumo de la plata coloidal por la población y más aún se desconocen las implicaciones que éste tenga en los deshechos a los mantos acuíferos y nichos ecológicos, principalmente en las distintas formas de vida. Si creemos en la universalidad de los eventos, el hecho de que la plata estimule división y la transformación en linfocitos humanos este fenómeno debe de manifestarse o afectar a las distintas formas de vida del planeta.

En síntesis, el objetivo de este trabajo es una reflexión sobre la importancia del agua y los riesgos que su contaminación trae consigo, de aquí que en alusión a Veracruz queremos enfatizar que si bien es un estado de una riqueza invaluable de diversidad florística y faunística en gran parte por su riqueza en las distintas fuentes de agua,

y los distintos ambientes climáticos, lo convierten también en un estado con muchas debilidades a enfermedades asociadas al agua que se encrudecen por la pobreza, explotación demográfica, urbanización, deforestación, industrialización, drenaje y alcantarillados, manejo de aguas residuales, aunado a la falta de normatividad y reglamentación, que repercute en su calidad y en la salud.

Los esfuerzos deben ir encaminados a la mejora en las fuentes de abastecimiento de agua dulce y al saneamiento ya que con estas dos estrategias la Organización Mundial de la Salud se ha reportado una reducción de 26% y entre un 6% y un 21% en la morbilidad por diarrea, si se contabilizan las consecuencias graves, en cambio la mejora del saneamiento reduce la morbilidad por diarrea un 32%.⁴

³¹ Por tanto debemos de unir esfuerzos, los investigadores junto con la población en general, las asociaciones e instancias gubernamentales y municipales dedicadas al campo del ambiente y de la salud, los órganos rectores y las educativas para promover una cultura del cuidado del agua, que permita el mínimo uso de desinfectantes, cuyo impacto se vea reflejado no sólo al medio ambiente sino directamente en la salud. Particularmente, los esfuerzos deben ir encaminados a medidas de saneamiento ambiental a través de una concientización que perneé en la normatividad, de la regulación del uso y manejo integral del suelo y el agua.

BIBLIOGRAFIA

1. Sara Morales López Cap. 2 Agua En bioquímica e Inmunología Juan Diaz Zagota y Juan Jose Hicks Fac. de Medicina UNAM pág 45-68, 1988
2. http://www.unesco.org/water/wap/wwdr1/pdf/chapter4_es.pdf consultada el 17/07/08.
3. http://www.unesco.org/water/wap/wwdr1/pdf/chapter6_es.pdf consultada l 17/07/08.
4. <http://www.worldwaterday.org/wwday/2001/report/ch1.html> consultada el 17/07/08.
5. Organización Mundial de Salud. http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/wsh0302/es/index.html consultada el 17/07/08.
6. Organización Mundial de la Salud. http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/diarrhoea/en/ consultada el 7/07/08.
7. http://www.wateryear2003.org/es/ev.php-URL_ID=1600&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html consultada el 17/07/08
8. Grant JP. ORT: a progress report. En: The state of the World's children. United Nations Children's Fund (UNICEF). Oxford: Oxford University Press, 1989: 8, 1989.
9. Felipe Mota Hernández. Estrategia para la disminución de la morbi-mortalidad por diarreas agudas en América Latina Salud Pública de México 32;003 pág 254-260, 1990
10. Secretaria de Salud: Dirección Nacional de Epidemiología <http://www.dgepi.salud.gob.mx/download/descargar/morbilidad05.pdf> consultada el 28/07/08.
11. Secretaria de Salud <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad>.
12. Coutiño Rodríguez Ma R, Rodríguez Romero E, Pérez Gutiérrez R,A, De Igartúa López E y López Chimalpopoca F. Bacterias transmitidas por agua y alimentos que producen enfermedades” Ciencia y el Hombre Vol XXI numero 2 Pág. 31-36, 2008
13. Geo F Brooks, Janet S Butel, Stephen A Monse. Microbiología Médica 18a edición traducción de la 23 ed en Ingles de Medical Microbiology Jawetz, Melnick and Delberggs Manual Moderno,2004.
14. Manuel Luzania Valerio. Distribución geográfica del Dengue en Veracruz, 2004-2005. Atlepepaktli 3; 5: 11-16, 2007.
15. Everest de Igartúa López, Ma del Rocio Coutiño Rodríguez, Beatriz Rivas Sánchez y Oscar Velasco Castrejon. Revisión breve de Leptospirosis en México. Atlepepaktli 1;(1 y 2) marzo-septiembre : 59-58, 2005.
16. Claudia de Jesús Ramírez, P Araceli Mariscal Méndez, Elías Flores Maciel, Fernando Santos Reyes Roberto Zenteno Cuevas Tuberculosis y Conocimiento de la enfermedad Atlepepaktli Vol 1 No 1y 2 marzo-septiembre: 26-32, 2005
17. Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de Salud <http://www.bvsde.ops-oms.org/bvsadiao/diao2006/diao2006.html> consultada el 7/07/08.

18. Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de Salud <http://www.cepis.ops-oms.org/eswww/fulltext/repind53/arp/arp01.html> consultada el 7/07/08.
19. Coutiño Rodríguez Elda Ma del R. Cólera Asunto Olvidado en Tópicos Selecto de la Salud Pública ISBN 970-9939-01-97 ed Enrique Hernández Guerson Ed. Universidad Salud Pública pág. 29-48, 2006.
20. Weekly epidemiological record relevè épidémiologique hebdomadaire.4 August 2006, 81 st year, 297-308. ISSN 0049-8114 Printed in Switzerland consultado en Internet <http://www.who.int/wer/2006/wer8131.pdf>
21. De Igartúa López E, Velasco Castrejon O, Rivas Sánchez B Coutiño Rodríguez, Ma del R. Prevalencia de Leptospirosis en Xalapa Ver. Publicando Salud de lo Práctico a lo Teórico, Ed Sanitaria No V Secretaria de Salud Estado de Veracruz ISBN: 970-94537 pag 1-8, 2006.
22. Leal-Castellanos CB, García-Suárez R, González-Figueroa E, Fuentes-Allen JL, Escobedo-de la Peña J. Risk factors and the prevalence of leptospirosis infection in a rural community of Chiapas, México. *Epidemiol Infect*;131(3):1149-1156, 2003.
23. Everest de Igartúa López, Ma del Rocio Coutiño Rodríguez y Oscar Velasco Castrejon, (2008) y Beatriz Rivas Sánchez. Sintomatología asociada a Leptospirosis. En: Publicando Salud: Un aporte Epidemiológico Jurisdicción Sanitaria No V Secretaria de Salud Estado de Veracruz ISBN: 970-94558-0-6 pag 81-95, 2008.
24. Navarrete-Espinosa J, Acevedo-Vales J.A, Huerta-Hernández E, Torres-Barranca J, Gavalcón-Rosas D.G. Prevalencia de anticuerpos contra dengue y leptospira en la población de Jáltipan, Veracruz, Salud Pública Méx v.48 (n.3) Cuernavaca mayo/jun ISSN 0036-3634, 2006
25. García Vicencio JE, Rodríguez Romero E, Ortiz León Ma C, y Coutiño Rodríguez R. Efecto Bactericida de los derivados de plata coloidal, cal y cloro, en lechuga romana sin y con lavado. *Revista Higiene Vol. VI (1):150-161, 2004*
26. Norma Oficial Mexicana NOM-016-SSA 2-1994 para la vigilancia, prevención, control, manejo y tratamiento del cólera. (DOOF- 5 de Octubre 2000). Consultada en <http://www.guanajuato.gob.mx/ssg/prescripcion/normas/016SSA24.pdf>.
27. Elda Maria del Rocio Coutiño y Rocio Anaís Pérez. Plata y sus compuestos enviado a Altepepaktli 3;(5):29- 38, 2007.
28. Cortes V, Quezada N, Rogotti A y Maiz A. Nuevos receptores nucleares heterodiméricos: Reguladores metabólicos con impacto en fisiopatología y su proyección terapéutica en dislipidemias y diabetes mellitus. *Rev. Med Chile*: 133:1483-1492, 2005.
29. Elda Maria del Rocio Coutiño Rodríguez , Rocio Pérez Gutiérrez, Antonio Purata. Como expositor en cartel Plata coloidal y su actividad en la inducción de cdc2 y proliferación de linfocitos humanos. 1er Congreso Nacional de Transducción de Señales En Hotel Camino Real Boca del Río Veracruz del 2 al 5 de Septiembre del 2007
30. Elda Maria del Rocio Coutiño Rodríguez, Rocio Pérez Gutiérrez, Antonio Purata. como expositor en cartel "Plata Coloidal: Su Actividad proliferativa en linfocitos humanos" X Ibero-American Congress on Cell Biology, Hotel del Pedregal de San Angel México City 16-20 N0v 2007
31. Organización Mundial de la Salud. http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/facts2004/es/index.html consultada el 7/07/2008.



ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis del polimorfismo del gen *NRAMP 1* y susceptibilidad genética a tuberculosis en población de Coyopolan, municipio de Ixhuacán de los Reyes

Polymorphism analysis of *NRAMP 1* gen and genetic susceptibility to tuberculosis in Coyopolan municipio de Ixhuacan de los Reyes population

Jesús Antonio Lara Reyes, Salvador Contreras Huerta, Emilio Gamboa Flores,
Alma Clementina Andrade Bonilla, Sandra López Huerta,
Dolores Carranza González, Armando Méndez Pérez
Laboratorio de Patología Experimental, Facultad de Medicina Zona Xalapa
Universidad Veracruzana

Lara-Reyes JA, Contreras-Huerta S, Gamboa-Flores E, Andrade-Bonilla AC,
López-Huerta S, Carranza-González D, Méndez- Pérez A.

Análisis del polimorfismo del gen *NRAMP 1* y susceptibilidad genética a tuberculosis
en población de Coyopolan, municipio de Ixhuacán de los Reyes
Rev Med UV 2008; 8(1): 14-18.

RESUMEN

Existen observaciones que sugieren un papel significativo de factores genéticos en la resistencia innata a infección por *Mycobacterium Tuberculosis*. Los grupos humanos que se han caracterizado por resistencia a la enfermedad tienen en común su origen en poblaciones cuyos ancestros habitaron lugares densamente poblados y ciudades con brotes epidémicos de tuberculosis, como Europa Occidental, donde se piensa que la tuberculosis se originó. Las poblaciones con mayor susceptibilidad tienen su origen habitualmente en culturas que no refirieron anteriormente prevalencia de tuberculosis como las poblaciones prehispánicas, de acuerdo con la teoría de susceptibilidad genética. El grupo de estudio para el análisis de polimorfismo del gen *NRAMP 1* elegido es de Coyopolan, Municipio de Ixhuacán de los Reyes, Veracruz. Son 22 pacientes y 24 contactos familiares. El estudio del polimorfismo del exón 8

del gen *NRAMP 1* en esta población tiene la finalidad de demostrar si este gen es importante en la resistencia al inducir la capacidad bactericida del macrófago que se encuentra en los alvéolos pulmonares y granulomas.

Palabras clave: *NRAMP 1*, polimorfismo, primer, latencia, Coyopolan.

ABSTRACT

There are observations that suggest a significant role of genetic factors in innate resistance to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. What the human groups characterized by resistance to the disease have in common is that their ancestors lived in densely populated areas and cities with rife tuberculosis, as was true in Western Europe, where tuberculosis probably began. The populations with the highest susceptibility are those

Recibido 15/10/2007 - Aceptado 12/06/2008

whose origins are prehispanic cultures, which were once free of tuberculosis. Using this theory of genetics susceptibility, the analysis group for the study of polymorphism of NRAMP 1 gene is a group from Coyopolan, community in the County of Ixhuacán of the Reyes, Veracruz. The group consists of 22 patients with the progressive disease and 24 family contact samples. The study of polymorphism of the exon 8 from NRAMP 1 gene in this population is important. It has the finality of demonstrating if this gene is important in the resistance of the bactericide capacity of the pulmonary alveolar and granulomas macrophages.

Key words: NRAMP 1, polymorphism, primer, latency, Coyopolan.

INTRODUCCIÓN

El hábitat natural de *Mycobacterium tuberculosis* son los macrófagos alveolares. Después de la fagocitosis del bacilo por las células responsables, el *Mycobacterium tuberculosis* se aloja en vacuolas, que muestran resistencia para fusionarse a lisosomas correspondiendo a un fenotipo no fusogenico. Este último proceso condiciona la viabilidad y persistencia del microorganismo¹. Los factores involucrados en el fenómeno de adherencia se han identificado como receptores inductores del sistema inmune-innato; entre estas proteínas se encuentran "Toll" 2 y 4, ubicados tranmuralmente en la membrana celular del macrófago y esfingolípidos capsulares del bacilo.

La acidificación del fagosoma es un signo de maduración del eje funcional endosoma-lisosoma; en la fase temprana, el pH es de 6, y en la fase tardía desciende su pH a 5. Este proceso resulta del depósito de protones en las vacuolas endosomales tempranos y tardíos, asociado a liberación de Na, K, y ATPasa. El fagosoma que alberga al *Mycobacterium* muestra un pH de 6-6.5² con menor pH que los lisosomas. La alteración en la capacidad de acidificar normalmente el complejo fagosoma-lisosoma es probablemente el fundamento de la permisividad del huésped aunado a la presencia de Na, K y ATPasa en el interior del fagolisosoma que alberga al microorganismo.

Skaemene³ describió bases genéticas de resistencia a tuberculosis en el brazo largo del cromosoma 2,35 humano habiendo descrito previamente su homólogo en el Cromosoma 1 del ratón, y lo denominó gen de resistencia

bcg (NRAMP 1), que se expresa en macrófagos. Crowle y Elkins⁴, *In Vitro*, demostraron que los macrófagos provenientes de gente de raza blanca permitieron una lenta replicación de *Mycobacterium tuberculosis* en su interior, mientras que macrófagos provenientes de individuos de raza negra y aborígenes canadienses mostraron una alta replicación del bacilo y un patrón de expresión de HLA-DR de resistencia a tuberculosis en 70% de macrófagos provenientes de raza blanca y 30% de raza negra y nativo canadienses. Bajo estas premisas, se considera que la resistencia a enfermedades infecciosas se fundamenta en fenómenos biológicos implícitos en una selección natural que favorece la sobrevivencia de individuos genéticamente seleccionados. De manera biológicamente significativa, se aprecia resistencia vinculada con evidencias prehistóricas examinadas por medio estudios de biología molecular de prevalencia de tuberculosis en lugares de alta población de Europa occidental y Norte de África y ausencia en poblaciones del África Shariana y culturas nativas de Latinoamérica donde se refleja la prevalencia actual que es de 95% en relación con 5% en Europa Occidental, lo cual indica, un fenómeno biológicamente evolutivo que condiciona una selección natural⁵.

NRAMP 1 es expresado exclusivamente en macrófagos; se encuentra localizado y es reclutado a su membrana fagosoma-lisosomal, y permanece en esa localización⁶. NRAMP 1 funciona como un transportador de cationes pH dependiente; indispensables estos cationes divalentes son indispensables para la función bactericida del macrófago y su función como cofactor enzimático inducción de la explosión oxidativa, y en la reacción de Fenton que contribuye a la defensa en contra de infecciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en 22 pacientes con tuberculosis pulmonar progresiva y 24 contactos familiares con prolongada convivencia con los enfermos y libres de sintomatología de origen mestizo en Coyopolan y 9 comunidades rurales del Municipio de Ixhuacán los Reyes, localizado a 45 kilómetros de la ciudad de Xalapa con una altitud de 1800 metros sobre el nivel del mar. La realización del estudio fue con consentimiento aprobado y firmado por los pacientes. El diagnóstico de cada uno de los pacientes

fue hecho en razón de su sintomatología, evidencia radiológica de tuberculosis pulmonar, baciloscopia con tinción de Ziehl-Neelsen y técnica de PCR múltiple en sangre y esputo con obtención y amplificación de DNA con DNAzol.

El DNA genómico se aisló con técnica de DNAzol de leucocitos de sangre periférica de pacientes y contactos; posteriormente fue amplificada la región génica NRAMP 1 por reacción en cadena de la polimerasa, genotipificando de la región 823 C/T una delección de TGTG D543N por medio de polimorfismo de NRAMP 1.

El polimorfismo en 823C/T fue definido por una mutación puntual en el codón 249 exón 8 (GCC por GGT) codificando glycina. Para amplificar la región⁷ se utilizaron los siguientes primers: sentido 5' - CTT GTC CTG ACC AGG CTC CT-3' antisentido 5' CAT GGC TCC GAC TGA GTC AG-3'.

Las reacciones de PCR se prepararon de la siguiente manera: se utilizaron los reactivos 20mM de Tris, pH 8.4, 60mM KCl, 1mM MgCl₂, 0.4 dNTPs (Giba), BRL, 0.1µM de cada primer y 100 nanogramos de DNA genómico y 1U de Taq.

Polimerasa (Gibco) en 25µM de reacción mixta. La reacción en cadena de la polimerasa se efectuó en un termociclador programable marca APOLLO The Source. Las condiciones de amplificación por PCR fueron las siguientes: paso de desnaturalización inicial a 94°C por 4 minutos y 30 ciclos a 94°C por 30'; se continuó con alineamiento de la cadena a 63°C por 30 ciclos y 72°C por 30 ciclos; posteriormente se efectuó un paso final de extensión de la cadena a 72°C por 2 minutos.

El producto amplificado (234 pb) se analizó en electroforesis en gel de agarosa a 1.5%; posteriormente, 5 µl del producto de PCR fue digerido, con 5 unidades de enzima NarI (Gibco BRL) a 37°C por 3 horas en solución buffer en un volumen total de 20 µl. Los fragmentos de la cadena fueron revisados en gel de agarosa a 2%.

El gel se corrió a 80V, por 35 minutos. Se obtuvo la presencia de homocigotos al alelo normal mediante la visualización de fragmentos de 135 y 99 pares de bases; de la misma manera se encontró heterocigotos con mutación puntual equivalente a 234, 135 y 99 pares de bases, y homocigotos 234 con mutación puntual en 823 C/T exón 8 de NRAMP 1.

RESULTADOS

El análisis del polimorfismo del gen NRAMP 823C/T por RFLP (polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción) no mostró una desviación estadística representativa en el genotipo entre contactos y pacientes correspondiente a heterocigotos C/T; no obstante, sí existe una discreta tendencia exacerbada hacia un leve incremento en pacientes con tuberculosis pulmonar en relación con testigos; sin embargo, en homocigotos con mutación puntual T/T se evidenció en uno de los contactos y no fue expresado en ninguno de los pacientes con tuberculosis progresiva. Cabe señalar que estos resultados no son estadísticamente significativos como un determinante genético para desarrollar la enfermedad. Probablemente debido a que el testigo T/T está libre de latencia a tuberculosis.

Imágenes de la amplificación por PCR de la región 249, exón 8.

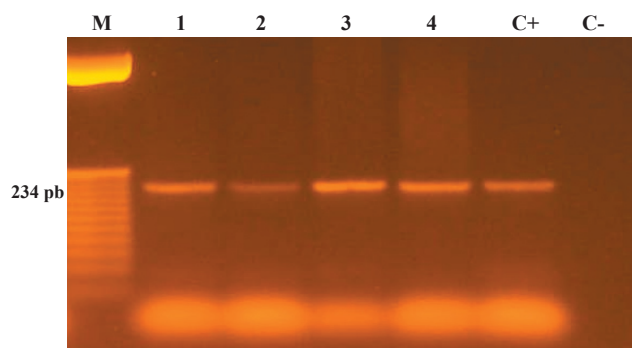


Figura 1. Amplificación por PCR de la región 249, exón 8, en controles sanos. Se observa un producto de 234 pb en gel de agarosa al 2%. M = marcador de peso molecular. C+ = control positivo. C- = control negativo

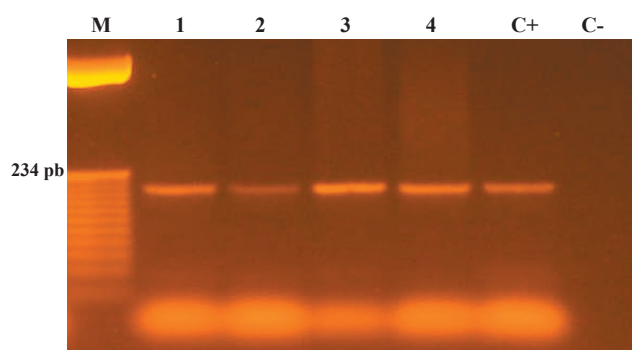
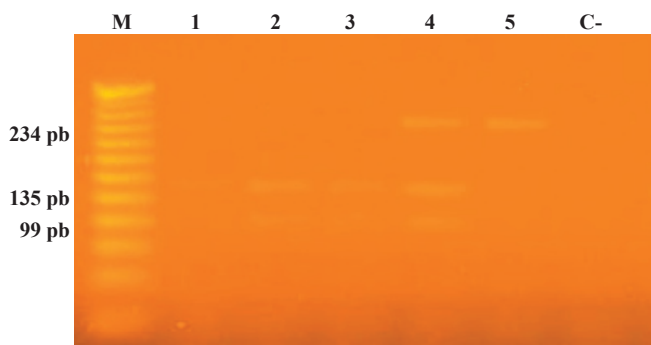
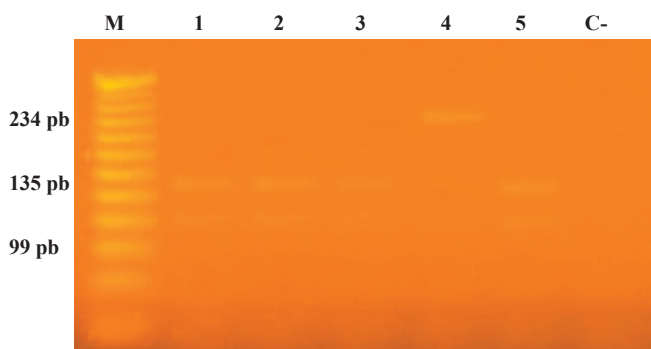


Figura 2. Amplificación por PCR de la región 249, exón 8, en pacientes con tuberculosis. Se observa un producto de 234 pb en gel de agarosa al 2%, M = marcador de peso molecular. C+ = control positivo. C- = control negativo

Imágenes del polimorfismo NRAMP1 – 823 C/T.



Genotipificación para NRAMP1 – 823 C/T por PCR-RFLP en controles. Las muestras se amplificaron por PCR y fueron sometidas a restricción enzimática con Nar I (M = marcador de peso molecular. En las líneas 1, 2 y 3 se pueden observar homocigotos para el alelo resistente (135 y 99 pb), en la línea 4 un heterocigoto (234, 135 y 99 pb) y en la línea 5 un homocigoto para el alelo susceptible (234 pb). C- = control negativo.)



Genotipificación para NRAMP1 – 823 C/T por PCR-RFLP en pacientes con tuberculosis. Las muestras se amplificaron por PCR y fueron sometidas a restricción enzimática con Nar I (M = marcador de peso molecular. En las líneas 1, 2, 3 y 5 se pueden observar homocigotos para el alelo resistente (135 y 99 pb), en la línea 4 un heterocigoto (234, 135 y 99 pb). C- = control negativo.)

Tabla 1. Frecuencias del genotipo NRAMP 1 -823 C/T y su polimorfismo en 22 pacientes con tuberculosis pulmonar y en 24 contactos familiares.

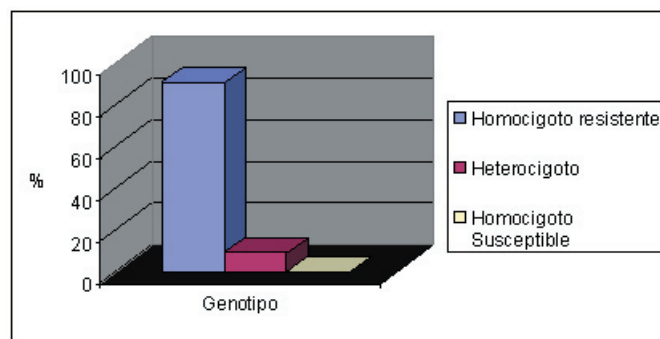
Variante del genotipo de NRAMP 1	Porcentaje de la frecuencia de genotipos	
	Control (n = 24)	Tuberculosis pulmonar (n = 22)
823 C/T		
C/C	87.5 (21)	90.9 (20)
C/T	8.33 (2)	9.1 (2)
T/T	1.85 (1)	0 (0)

n = sujetos estudiados (el número entre paréntesis representa los sujetos positivos para determinado genotipo)

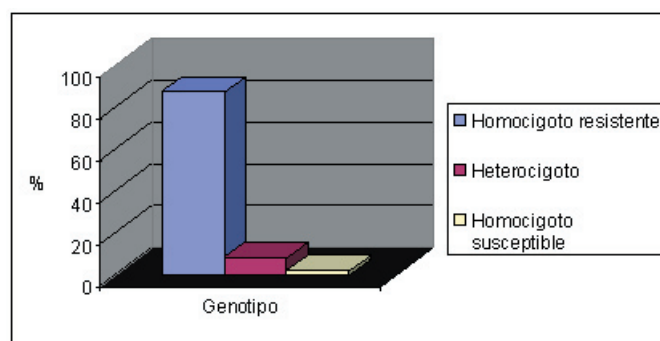
C/C = homocigoto alelos resistentes

C/T = heterocigoto

T/T = homocigoto alelos susceptibles



Grafica 3. Genotipo de NRAMP1 823 C/T en pacientes con Tuberculosis pulmonar por RFLP.



Grafica 4. Genotipo de NRAMP1 823 C/T en controles sanos por RFLP.

DISCUSIÓN

El análisis subcelular de NRAMP 1 fue identificada como una proteína de membrana altamente hidrofóbica, cuya expresión es exclusivamente identificada en lisosomas en fase temprana y endosomas en fase tardía por inmunofluorescencia con un marcador LAMP 1⁷ NRAMP 1 es reclutado en fagosomas maduros. Estos resultados sugieren que durante la fagocitosis del bacilo y maduración del fagosoma NRAMP 1 se encuentra unido íntimamente en la membrana fagosomal, de manera que NRAMP 1 es inmediatamente reclutado después de su transcripción hacia el compartimiento endosomal-lisosomal tardío en membranas de fagosomas, cuando en estos organelos se encuentran bacilos vivos o partículas inertes. La función NRAMP 1 toda vez que se ubica en posición transmembrana, es inducida por LPS bacilares, y el mediador más importante en este caso es IFN gamma⁸ en una polarización Th1. Esta respuesta del huésped significa inmunocompetencia y no permisividad a *Mycobacterium tuberculosis*.

De acuerdo con la inmunocinética encontrada en la muestra de pacientes y contactos, una polarización Th2 mediada por IL 4, la cual se encuentra en concentraciones

sumamente altas, desactiva la función Th1, antagoniza y deprime la síntesis de INF gamma, y por ende inhibe la transcripción y síntesis de NRAMP 1 aun cuando no existe mutación puntual c/T substitución (gly por asp) en la posición 823 de la proteína⁹; es decir el gen puede ser normal. Existen dos mecanismos para restaurar la resistencia a infección por *Mycobacterium tuberculosis*¹⁰ una transferencia transgénica del alelo normal (gly 823) en presencia de linfocitos Th 1 activados y con síntesis normal de INF gamma en NRAMP 1 mutado (asp 823); esta sobre expresión elimina la permisividad del huésped a la replicación del bacilo asociado a la activación de la explosión oxidativa y la síntesis de ON en la reacción de Fenton que otorga la función bactericida al macrófago, donde por organotropismo natural se aloja el *Mycobacterium tuberculosis*.

Es importante resaltar que en presencia de polarización Th2 y concentraciones muy altas de IL4 asociado a decremento de INF gamma, el gen NRAMP 1 normal deja de cumplir con su función de no permisividad a enfermedades intracelulares del tipo tuberculosis pulmonar o de alguna otra expresión clínica del mismo agente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- ClemensDC; Horwitz MA. Characterization of the mycobacterium tuberculosis phagosome and evidence that phagosomal maturation is inhibited. *J Exp. Med.* 1995; 181(1):257-270.
- 2.- Sturgill-Koszycki S; Schlesinger PH; Chakraborty P, et al. Lack of acidification in Mycobacterium phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton ATPase. *Science* 1994 ;263 (5147):678-681.
- 3.- Malo D; Schurr E; Epstein DJ; Vekemans M; Skamene E; Gross P. Genetic maps indicates that the host resistance locus bcg is located within a group of cytoskeleton –associated protein genes that include Villin and Desmin. *GENOMICS* 1991, 10:356-64.
- 4.- Crwle AJ; Elkins N. Relative permissiveness of macrophages from black and white people for virulent tubercle bacilli. *Infect Immun* 1990; 58: 632-5.
- 5.- Brothwell D; Sandison AT. Diseases in antiquity. “A survey of the diseases”. *Injuries and surgery of early population*. Springfield Illinois. Charles Thomas 1996; 7: 115-31, 249-71.
- 6.- Searle S; Bright NA; Roach TI, et al. Localisation of Nramp 1 in macrophages modulation with activation and infection. *J. Cell Sci* 1998 111 (Pt 19): 2855-2866.
- 7.- Brown DH; Miles BA; Zwilling BS. Growth of mycobacterium tuberculosis in BCG resistant and susceptible mice. Establishment of latency and reactivation. *Infect and immune* 1995; 63(6) 2243-2247.
- 8.- Govoni G ; Gauthier S; Billia F. et al. Cell –specific and inducible Nramp 1 gene expression in mouse macrophages in vitro and in vivo. *L leuko Biol* 1997: 62:277’86.
- 9.- Malo D; Vogan K; Vidal S. et al. Haplotype Mapping and sequence analysis of the Mouse NRAMP gene predict susceptibility to infection with intracellular parasites. *Genomics* 1994: 23: 51-61.
- 10.- Govoni G; Vidal S; Gauthier S. et al. The bcg/Ity/lash locus genetic transfer of resistance to infection in C57BL6 mice transgenic for the NRAMP gly 169 allele. *Infect Immun.* 1999; 67: 2923-9.



ARTÍCULO ORIGINAL

La avispa amarilla (*Polistes mexicana*): nuevo vector de actinomicetos en micetoma

The yellow wasp (*Polistes mexicana*): new vector of actinomycetum in mycetoma

Abel Martínez Reyes¹, Hernán Cruz López¹, Miguel A. Aburto Sánchez¹,
Luis Isauro García², Miguel A. Camacho², Misaél Gómez Franco¹

¹Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., México

²Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Ver., México

Martínez-Reyes A, Cruz-López H, Aburto-Sánchez MA,

Isauro-García L, Camacho MA, Gómez-Franco M.

La avispa amarilla (*Polistes mexicana*): nuevo vector de actinomicetos en micetoma

Rev Med UV 2008; 8(1): 19-24.

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 47 años de edad con una dermatosis característica de micetoma en la región dorsal izquierda del tronco. En la biopsia de piel se demostró la formación de granos característicos en tinción de PAS y Grocott. En el cultivo en medio de Sabouraud se reportó crecimiento de colonias de *Nocardia*, por lo que se indica tratamiento a la paciente a base de sulfas, amoxicilina y cefalosporinas. La paciente informó haber recibido una picadura de una avispa amarilla (*Polistes mexicana*) en el dorso del lado izquierdo a nivel de D7 y haber desarrollado las lesiones fistulosas en forma centrífuga a la picadura de la avispa. El objetivo del presente estudio es demostrar si la avispa amarilla (*Polistes mexicana*) es un posible vector de actinomicetos en micetoma. Para realizar los estudios, se inició la recolección de avispas en el sitio donde la paciente fue agredida; se incubaron a 37°C en medio agar Sabouraud, y se detectó crecimiento microbiano característico de actinomicetos; y al hacer tinciones de Gram y Ziehl Neelsen, se encontraron hifas y cocobacilos gram positivos y ácido-alcohol resistentes.

Al purificar la cepa y realizar la prueba de hidrólisis de caseína, resultó positiva a *Nocardia brasiliensis*. Así, nuestros resultados indican que la avispa amarilla (*Polistes mexicana*) podría ser la responsable de inocular los actinomicetos con su picadura y provocar el desarrollo de micetoma, y por lo tanto es un nuevo vector de actinomicetos en micetoma.

Palabras clave: micetoma, avispa amarilla.

ABSTRACT

A 47 year-old woman developed a painful wound with fistulae characteristic of mycetoma in the left side of the dorsal region. A skin biopsy of the lesion showed characteristics grains in PAS and Grocott stains, and the Sabouraud agar culture showed growth of colonies of *Nocardia*. Therefore, treatment with sulfas, amoxicillin and cephalosporins was indicated to the patient. The patient reported to be a bite by a yellow wasp (*Polistes mexicana*) in the dorsum in the left side at D7 level and refers to have developed a localized fistulae injury in centrifugal form to the

Recibido 15/10/2007 - Aceptado 22/04/2008

wasp bite. The objective of the present study is to demonstrate if the yellow wasp (*Polistes mexicana*) is a possible vector of actinomycetum in mycetoma.

Then we begin collection of wasps in the site where the patient was assailed; the wasps were incubating in Sabouraud agar at 37 °C, were detected microbial growth characteristic of actinomycetum and stain of Gram and Ziehl Neelsen detected and showed hyphas and coccibacillus gram positives and resistant alcohol-acid. The strain was purified and hydrolysis casein test it was resulted positive to *Nocardia brasiliensis*. Thus, the study showed that the yellow wasp (*Polistes mexicana*) could be the responsive of inoculate actinomycetum with its bite and to cause mycetoma development so; the yellow wasp (*Polistes mexicana*) is a vector of actinomycetum in mycetoma.

Key words: mycetoma, yellow wasp.

INTRODUCCIÓN

El micetoma es una enfermedad granulomatosa que constituye todo un síndrome anatómico-clínico y afecta piel, tejido celular subcutáneo, fascia, músculo e incluso huesos y órganos adyacentes¹. Es la micosis profunda más frecuente en México. La ubicación geográfica habitual de esta enfermedad se encuentra entre el Ecuador y el Trópico de Cáncer, latitudes 15° Sur y 30° Norte, siendo Sudán, La India, México, Centroamérica, Sudamérica y la Región del Mediterráneo las zonas con mayor prevalencia en el mundo². Es más frecuente entre la segunda y cuarta décadas de la vida, predominando en el sexo masculino en una proporción 4:1. También se han reportado casos en los extremos de la vida, sin embargo son muy raros. El agente se transmite mediante inoculación en la piel³, mediante espinas, astillas, traumatismos, pérdida de continuidad en la piel⁴. Los campesinos y amas de casa son los más afectados, así como enfermos inmunodeprimidos². El micetoma es una infección que se presenta en clima tropical o subtropical de altura, en donde las precipitaciones pluviales son de 150-1000mm. Los agentes que provocan micetoma son 6 actinomicetales y 31 especies de hongo⁵. En México, los principales agentes causales de micetoma son los actinomicetos (98%), de los cuales los principales son *Nocardia brasiliensis* (71%) y *Actinomyces madurae* (10%). El micetoma por eumicetos (2%) tiene como principales representantes

Madurella mycetomatis, *Madurella grisea*, *Acremonium sp.*, *Fusarium sp.* y *Pseudallescheria boydii*. El agente *Nocardia brasiliensis* se encuentra en climas húmedos con precipitación pluvial de 600-2000 mm; por otra parte, *A. madurae* se encuentra en zonas secas a una altitud entre 1500 y 2000 metros sobre el nivel del mar⁶. En El estado de Veracruz, el principal patógeno causante de micetoma es *N. brasiliensis*⁷; este agente prolifera con facilidad y rapidez en diversos medios de cultivo; es especial el medio de gelosa glucosada de Sabouraud, a los 3 días se puede observar en los cultivo filamentos ramificados que son acidorresistentes al decolorarse con H₂SO₄ al 1-4%; las colonias se adhieren con tenacidad al agar, los filamentos profundos como los aéreos pueden fragmentarse para formar cadenas en rosario y células cocobacilares. Este agente es estrictamente aerobio⁸. Existen descripciones de *Nocardia* que datan de 1959, en donde se caracterizan por ser microorganismos gram positivos⁹, catalasa positivos y ácido alcohol resistentes, sin motilidad con formas ramificadas en micelios y fragmentos; *in situ* se observan elementos cocobacilares^{10,11}. El diagnóstico se realiza por el cuadro clínico, examen directo, cultivos e histopatología. En el examen directo se encuentran agrupamientos de micelios formando los “granos”, los cuales son diferentes de acuerdo con cada entidad etiológica. El “grano” de *Nocardia* es una estructura pequeña, de 50-200 micras, blanda, blanco amarillento, multilobulado o vermiforme, con numerosas clavos periféricas que dan un aspecto iridiforme. El cultivo se realiza en gelosa glucosada de Sabouraud, y en un lapso de 8-15 días se observa crecimiento de colonias blanco-amarillentas con periferia anaranjada u ocre, de aspecto yesoso, superficie plegada y consistencia acartonada. Para corroborar el diagnóstico de *N. brasiliensis* es necesario realizar la prueba fisiológica de hidrólisis de caseína para diferenciarla de las otras cepas de *Nocardia*². Dentro de las técnicas citoquímicas para detectar granos de micetoma en biopsia se utilizan Hematoxilina eosina, Ácido peryódico-Schiff (PAS), impregnación de plata (Grocott) y azul anciano¹². Las nocardias son microorganismos Gram positivos; 16 especies de nocardias han sido implicadas en infecciones en seres humanos. La identificación de las especies de *Nocardia* se basa en la hidrólisis de tirosina, caseína, xantina e hipoxantina¹³. Dentro de los fármacos

a los que son sensibles las nocardias se encuentran el TMS/SMX, Ceftriaxona, Cefuroxima, Imipenem, amikacina, amoxicilina clavulanato¹⁴, Dapsona, DDS, Sulfadoxina, Sulfametoxipiridazina¹⁵. En la respuesta inmune humoral mediada por anticuerpos contra antígenos de *Nocardia brasiliensis* en el suero de pacientes con micetoma, se han reconocido más de 7 antígenos que también reaccionan con los sueros de pacientes con infecciones por micobacterias, por lo cual se descartan antígenos de posible utilidad diagnóstica. Por ELISA¹⁶ se puede diagnosticar parcialmente micetoma, con búsqueda del antígeno P24^{17,18}. También se ha aislado los antígenos p21 y p26 para *Nocardia brasiliensis*¹⁹. Un pobre pronóstico en estos pacientes se asocia a una deficiencia de la inmunidad celular²⁰. Así como de la virulencia patogénica y sitio de inoculación²¹.

ANTECEDENTES

Historia clínica

Paciente femenino de 47 años de edad que acude al Servicio de Dermatología del Centro de Especialidades Médicas Dr. Rafael Lucio de Xalapa Veracruz con presencia de lesiones fistulosas en la región dorsal izquierda.

La paciente describe haber recibido un piquete de avispa amarilla en el dorso, del lado izquierdo a la altura de D7, y la piel reacciona con una roncha que se endurece y no se quita, y provoca dolor y comezón por 7 días; la lesión es tratada con métodos caseros, con alcohol y fomentos. Posteriormente al mes de evolución, la lesión de la picadura no había desaparecido, y a menos de un cm. había aparecido una lesión similar, y sucesivamente fueron apareciendo en forma centrífuga al piquete una roncha cada mes hasta tener varias lesiones que en conjunto abarcaban unos 4 cm de diámetro, y las primeras en salir para entonces ya se habían fistulado. A los 6 meses de evolución acude a un médico particular y le prescribe Dicloxacilina (500mg/12hrs) sin tener resultados favorables, por lo que su evolución continúa ahora con prolongación de la lesión en sentido caudal hasta llegar a unos 15 cm de diámetro; al año de evolución, las ronchas fistuladas supuraban un líquido inodoro y amarillento; además, la paciente presentaba dolor y ardor en las lesiones las 24 hrs del día, por lo que le era muy molesta. Pasa un año y medio de evolución a partir del piquete de la avispa y para entonces la lesión tenía ya un

diámetro de unos 25 cms, con lesiones fistulosas supurantes en casi toda la región dorsal izquierda desde la línea axilar posterior izquierda, abajo del omóplato izquierdo, hasta 3 cm a la derecha de la línea media posterior a la altura de D-4 a L1 (Fig 1 a y b). La paciente acude al CEMEV (Centro de Especialidades Médicas del Estado de Veracruz, Dr Rafael Lucio) al servicio de dermatología y se le diagnostica clínicamente micetoma, por lo que se le prescribe tratamiento con amoxicilina clavulanato (875mg/12hrs) y se le toma cultivo y biopsia, y sale positivo el cultivo para *Nocardia brasiliensis*. Por parte de patología hubo datos positivos en tinciones de PAS y Grocott encontrando los característicos granos, por lo que se le inicia tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol (160/800mg) y amoxicilina clavulanato (875mg/12hrs); posteriormente agrega Cefalexina y Rifampicina al tratamiento y tienen mejores resultados, por lo que, al año y medio de tratamiento, la recuperación de la paciente fue total.

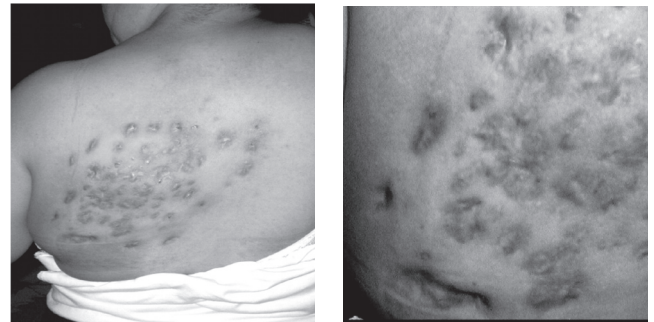


Figura 1 a y b. Lesión de la paciente con características clínicas típicas de micetoma, desarrollado en forma centrífuga posterior a la inoculación por picadura de avispa amarilla (*Polistes mexicana*).

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

Se tomó una microbiopsia cutánea incisional del fondo de una lesión fistulosa con la finalidad de encontrar granos característicos de micetoma y confirmar el diagnóstico, así como verificar las características de dichos granos para identificar morfológicamente al agente patógeno.

Para la identificación histopatológica de *Nocardia brasiliensis* se utilizó el ácido peryódico de Schiff (PAS) en donde se produce una coloración magenta, positiva, lo que indica la existencia de polisacáridos contenidos en el cemento de unión del grano. Otra prueba es la metenamina

de plata (Grocott), con la cual se observa la coloración negra, típica de la impregnación del corte con plata¹² (Fig 2).

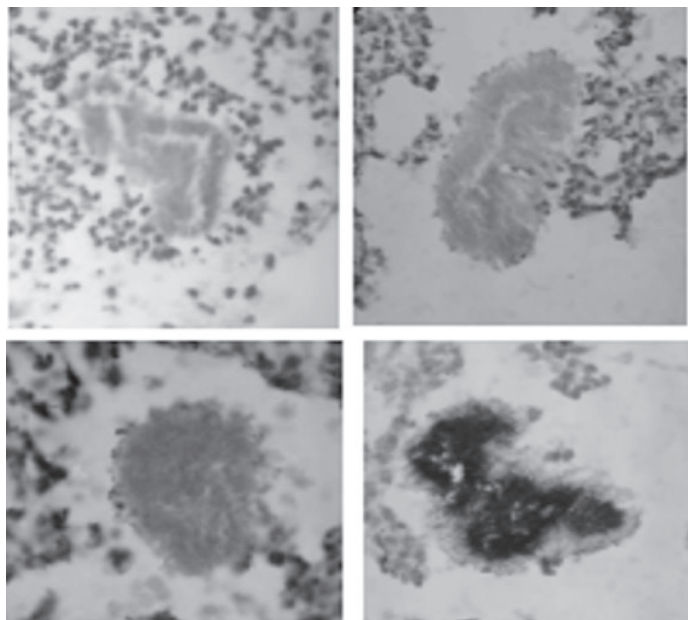


Figura 2. Resultado histopatológico de la biopsia cutánea de la paciente en donde se observa con técnica de PAS y de Grocott los granos característicos de *Nocardia brasiliensis*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Identificación del organismo agresor. Después de que la paciente diera referencia sobre la avispa que la atacó, se procedió a la captura de varias especies de avispas de la región, e identificó la paciente a una especie de avispa amarilla como su agresora, siendo esta *Polistes mexicana*, conocida en esa región como avispa carnícera (Fig 3).



Figura 3. Avispa Amarilla (*Polistes mexicana*) ejemplar colectado en el sitio donde el paciente fue agredido.

Técnica de siembra y procesamiento. Se realizaron varias capturas de avispas *Polistes mexicana* en la zona en la cual la paciente sufrió la agresión, las cuales fueron procesadas de inmediato. Las muestras se depositaron directamente en el medio, presionando para que queden adheridas en su totalidad, tras su captura (una por cada caja petri). El medio utilizado fue de Sabouraud glucosado con gentamicina y actidiona, que es un medio selectivo para su aislamiento, y fue incubado a 30° C por 15 días con revisión cada tercer día. Se buscaron colonias algodonosas o de apariencia de yeso.

Aislamiento e identificación del actinomiceto. De las colonias obtenidas de las cajas petri se seleccionaron las que presentaban la apariencia macroscópica de yeso, similar a la de cualquier bacteria; de éstas se realizaron diferentes transferencias a cajas petri con el medio antes descrito para tratar de aislar la muestra; después de varias transferencias, se procedió a identificar a las colonias. Para ello se realizó lo siguiente: se recogió una muestra de las cajas petri y se realizó un frotis extendido en espiral, se dejó secar a temperatura ambiente, luego se fijó la muestra al calor (flameado 3 veces aprox.). Una vez obtenidos los frotis, se realizaron las tinciones de Gram y el examen microscópico directo para la detección de bacilos ácido-resistentes (baciloscopia de BAAR) mediante la técnica de Ziehl Neelsen.

RESULTADOS

Identificación de la colonia como bacteriana por tinción de Gram⁺. En los portas se observó en microscopía de 100x, un resultado positivo; son bacterias Gram⁺, con una tendencia a fraccionarse y aparecen al microscopio con morfología cocobacilar (Fig 4).

Identificación de la bacteria como *Nocardia brasiliensis*, mediante la baciloscopia de BARR. Con la técnica de Ziehl Neelsen a la observación microscópica a 100x, se encontraron cocobacilos Gram positivos y ácidoalcohol resistentes, lo que sugiere que las colonias aisladas son de *Nocardia brasiliensis*. Y que las avispas amarillas podrían ser portadoras de agentes patógenos causantes de micetoma (Fig 5).

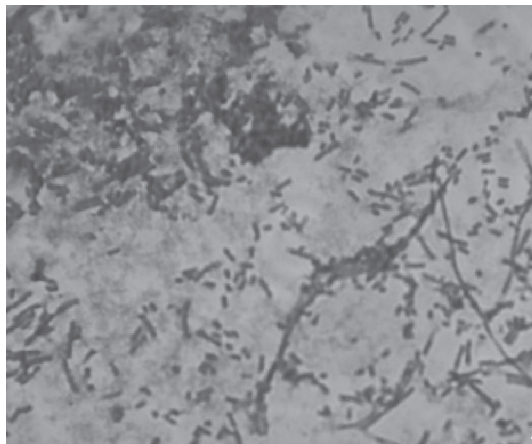


Figura 4. Tinción de Gram de cultivo de cuerpo de avispa amarilla. *Polistes mexicana* en microscopio a 100x.

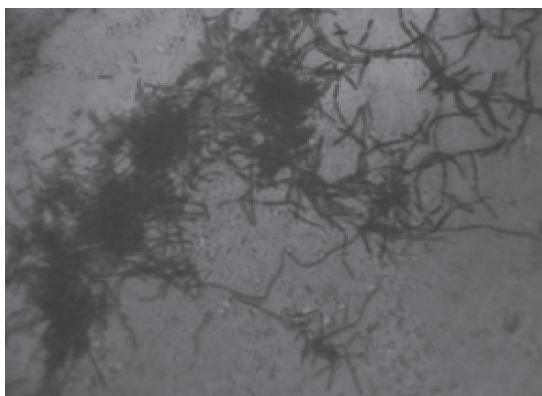


Figura 5. Tinción de Ziehl Neelsen de cultivo de cuerpo de avispa amarilla. *Polistes mexicana* en microscopio a 100x

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que las avispas de la especie *Polistes mexicana* pueden ser portadoras del actinomiceto *Nocardia brasiliensis* y por consiguiente transmitir la enfermedad de micetoma, ya que las avispas son insectos que están en continuo contacto con materia vegetal en descomposición, madera, tierra, lodo y detritus, que son el hábitat donde se encuentran los patógenos que provocan el micetoma, para obtener materiales con la finalidad de hacer su panal. Aunque no se pudo discernir si la bacteria estaba sólo en el aguijón, ya que el crecimiento que se observó en la placa inicial se observa en todo el cuerpo de la avispa (incluyendo el aguijón), el hecho de que pueden ser inoculadas en el huésped al penetrar en la piel por medio del aguijón, como se reporta por el caso de la paciente antes descrito, nos indica que la avispa amarilla (*Polistes*

mexicana) funciona como un vector de patógenos causantes de micetoma en humanos, y esto debe de ser considerado para un futuro diagnóstico por los médicos cuando se les llegue a presentar un paciente con síntomas de micetoma. Sin embargo, es necesario realizar más estudios clínicos en pacientes con micetoma y estudios experimentales en animales, para determinar si la frecuencia de aparición de micetoma provocada por la avispa amarilla es considerada como una posibilidad remota o su frecuencia es más alta de lo que uno se puede imaginar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vera L, Salinas M, Welsh O. Isolation and Purification of Two Immunodominant Antigens from *Nocardia brasiliensis*. J Clin Microbiol. 1992; 1183-8.
2. Rodríguez M, Alvarado A, Del Carmen M, Ramos A. Micetoma de inoculación múltiple por *Nocardia brasiliensis*. Reporte de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua. 2002; 11, (3): 126-30.
3. Salinas M, Torres E, Ramos A. Immune Response to *Nocardia brasiliensis* Antigens in an Experimental Model of Actinomycetoma in BALB/c mice. Infect Immun. 1999; 67 (5): 2428-32.
4. Lupi O, Tying S, McGinnis M. Tropical dermatology: Fungal tropical diseases. J Am Acad Dermatol. 2005; 53 (6): 931-51.
5. Mendez L, Mondragón R, Manzano P. Inmunoglobulinas en pacientes con actinomicetoma por *Nocardia brasiliensis*, Rev Argent Microbiol. 2004; 36: 174-8.
6. Arenas R. Dermatología Atlas Diagnóstico y tratamiento. 2ª Ed. Mc Graw Hill Interamericana. 2000. México. 1- 642.
7. Saúl A. Lecciones de Dermatología. 14 Ed. Méndez Editores. 2000. México. 1 - 783.
8. Maraki S, Chochlidakis S, Nioti E, Tselentis Y. Primary lymphocutaneous nocardiosis in an immunocompetent patient Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2004; 3 (24): 1-4
9. Salinas M, Castro M, Sepulveda J. Monoclonal antibodies to P24 and P61 immunodominant antigens from *Nocardia brasiliensis*. Clin

- Diagnostic Lab Immunol. 1997; 4 (2): 133–7.
10. Isik K, Chun J, Chil Y, Goodfellow M. *Nocardia uniformis* nom. rev. Int J Syst Bacteriol. 1999; 49: 1227–30.
11. Işilk K, Kariptaş E. Identification and evaluation of clinically significant *Nocardia brasiliensis*. Turk J Biol. 2001; 25: 103-11.
12. Palma A, Castrillón L, Padilla C, Reyes F. Caracterización histoquímica de micetomas por *Actinomadura madurae*, *nocardia brasiliensis* y *Madurella mycetomatis* Dermatología Rev Mex. 2005; 49 (2): 51-8.
13. A. Saubolle M., Sussland D. Nocardiosis: Review of clinical and laboratory experience. J Clin Microbiol. 2003; 41 (10): 4497–501.
14. Matulionyte R, Rohner P, Uçkay I, Lew D, Garbino J, Secular trends of nocardia infection over 15 years in a tertiary care hospital. J Clin Pathol. 2004; 57: 807-12.
15. Gómez-Flores A, Welsh O, Said-Fernandez S, et al. In Vitro and In Vivo activities of antimicrobials against *Nocardia brasiliensis*. Antimicrob Agents and Chemother. 2004; 48 (3): 832-7.
16. Salinas M, Welsh O, Casillas S. Enzyme-Linked Immunosorbent assay for serological diagnosis of *Nocardia brasiliensis* and Clinical Correlation with Mycetoma Infections. J Clin Microbiol. 1993; 31 (11): 2901-6.
17. Salinas M. Anticuerpos anti-*Nocardia brasiliensis* en pacientes con actinomicetoma y su utilidad clínica, Gac Med Mex. 2001; 137 (1): 1- 8.
18. Vera L, Johnson W, Welsh O. Distribution of a *Nocardia brasiliensis* Catalase Gene Fragment in Members of the Genera *Nocardia*, *Gordona*, and *Rhodococcus*. J Clin Microbiol. 1999; 37 (6): 1971–6.
19. Salinas M, Perz I. Humoral immunity through immunoglobulin M protects mice from an experimental actinomycetoma infection by *Nocardia brasiliensis*. Infect Immun. 2004; 72 (10): 5597–604.
20. Conde C, Mancilla R, Ortiz L. Immunoglobulin and complement in tissues of mice infected with *Nocardia brasiliensis*. Infect Immun 1983; 40 (3): 1218-22.
21. Conde C, Melendra E, Fresan M, Ortiz L. *Nocardia brasiliensis*: Mycetoma induction and growth cycle. Infect Immun. 1982; 38 (3): 1291-5.



ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio de la actividad contractil uterina basal durante el ciclo estral de la rata

Study of basal activity uterine contractile during the cycle estral of the rat

Apolo Adolfo Carrasco García¹, Miguel Ángel Camacho Pernas²,
Pablo Pacheco Cabrera³, Porfirio Carrillo Castilla⁴

¹Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Veracruzana.

²Laboratorio de Neuroanatomía, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana.

³Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

⁴Laboratorio Biología del Desarrollo, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana.

Carrasco-García AA, Camacho-Pernas MA,

Pacheco-Cabrera P, Carrillo-Castilla P.

Estudio de la actividad contractil uterina basal durante el ciclo estral de la rata

Rev Med UV 2008; 8(1): 25-32.

RESUMEN

Introducción. El útero tiene la capacidad de contracción espontánea; se ha evidenciado que segmentos de útero *in vitro* presentan contracciones espontáneas, incluso más activas que en condiciones *in vivo*, lo cual indica que existen factores que inhiben este tipo de contracciones a través de un sistema de regulación que se sugiere sea por hormonas; además, se piensa que existe lateralización en la actividad del útero, siendo más activo el cuerno derecho que el izquierdo. **Objetivo.** Determinar si existe lateralización funcional del útero y si la actividad contráctil espontánea varía con el ciclo estral en la rata. **Material y método.** Se utilizaron 36 ratas Wistar, adultas vírgenes; se registraron mediante frotis vaginal tres ciclos estrales. Durante diferentes etapas del tercer ciclo estral (diestro, proestro temprano, proestro tardío, estro temprano y estro tardío), se anestesiaron y se les expusieron sus cuernos uterinos, para realizar durante 10 min. continuos el registro de la actividad contráctil del útero. **Resultados.** No se encontraron diferencias en el número

de contracciones uterinas del cuerno izquierdo vs. el derecho durante las diversas etapas del ciclo estral ($F(5, 60)=0.06070$; $p=0.99745$). La etapa del ciclo estral sí tuvo efecto significativo en la frecuencia total de contracciones uterinas durante los 10 minutos de registro; se presentó una mayor frecuencia durante proestro temprano, proestro tardío, estro temprano y estro tardío en comparación con el diestro temprano y tardío, en donde se observó la menor frecuencia de contracciones ($F(5, 65)=9.7996$, $p=0.0000$). **Conclusiones.** Estos resultados muestran que no existe lateralización en la actividad contráctil del útero en la rata y que el estado hormonal de la hembra juega un papel importante en la regulación de la actividad contráctil uterina; y debido a este efecto, las contracciones se presentan de forma espontánea sin la estimulación mecánica del tracto genital.

Palabras claves: Útero, lateralización, contracción uterina, ciclo estral.

Recibido 15/10/2007 - Aceptado 11/02/2008

ABSTRACT

Introduction. The uterus has the capacity of spontaneous contraction; it has been demonstrated that segments of uterus *in vitro* present spontaneous contractions, even more active through that in conditions *in vivo*, which indicates that there exist factors that inhibit this type of contractions across a system of regulation that is suggested is for hormones; also, it is thought that it exists lateralization in the activity of the womb, being more active the right horn than the left. **Objective.** To determine if it exists lateralization functionally of the uterus and if the contractile spontaneous activity changes with the cycle estral in the rat. **Material and method.** There were used 36 rats Wistar, adult virgins; three estral cycles registered by means of vaginal smear was determined each morning obtained 2 h after lights off. During different stages of the third cycle estral (matador, proestro early, proestro late, early estrus and late estrus) they were anesthetized and his uterine horns were exposed to realize during 10 min. the record of the contractile activity of the uterus *in situ*. **Results.** Did not find differences in the number of uterine contractions of the left horn vs. the right horn during the diverse stages of the estral cycle ($F(5, 60) = 0.06070$; $p = 0.99745$). The stage of the estral cycle had significant effect in the entire frequency of uterine contractions during 10 minutes of record. A major frequency was present during early proestro, late proestro, early estrus and late estrus compared to the early and late diestrus, where the minor frequency of contractions was observed ($F(5, 65) = 9.7996$, $p = 0.0000$). **Conclusions.** These results show that it does not exist lateralization in the contractile activity of the uterus in the rat and that the hormonal state of the female plays an important role in the regulation of the uterine contractile activity; and due to this effect, the contractions appear of spontaneous form without the mechanical stimulation of the genital tract.

Key words: Uterus, lateralization, uterine contraction, estral cycle.

INTRODUCCIÓN

El útero tiene capacidad de contracción espontánea, es decir, sin estímulos sensoriales. Desde este punto de vista, se ha evidenciado que segmentos de útero *in vitro* presentan contracciones espontáneas, incluso más activas que en condiciones *in vivo*, lo cual indica que existen factores que inhiben este tipo de contracciones a través de un sistema

de regulación¹. Estructuralmente, el músculo liso uterino es muy similar a otro tipo de músculo liso visceral; con base en sus propiedades contráctiles, tiene las siguientes características: a) muestra contractibilidad espontánea, a menudo rítmica, y es fácilmente estimulado de forma mecánica; y b) sus ciclos de contracción son generalmente largos.²

Los modelos completos de actividad eléctrica de la contracción uterina están controlados por nervios autónomos, o como lo describe Bulbring (1970), en los mamíferos, por hormonas.³ Las características que han sido estudiadas y que conforman las contracciones uterinas son la duración, la frecuencia, la dirección, la intensidad y el tono basal, y al parecer estas características están moduladas por el estado hormonal de la hembra y por la cópula.

En ese sentido, en la rata se registró la frecuencia de la actividad contráctil uterina durante el ciclo estral mediante videolaparoscopia, y se encontró que la actividad uterina fue alta en estro y diestro y baja en proestro⁴. Estos resultados se contradicen en estudios con otras especies de mamíferos, como los porcinos.^{5,6} En cerdas multíparas, se realizó el registro de la actividad contráctil uterina basal y se observó una frecuencia promedio de 15 contracciones uterinas (CU) por hora antes del estro, 22 CU/h en el primer día del estro, y se concluyó que la actividad contráctil uterina espontánea se incrementó durante el día antes del estro, fue máxima durante el estro y declinó después del estro⁵. Otros autores⁶, observaron la frecuencia promedio de contracción uterina de $5.6 \text{ CU} \pm 0.6/\text{h}$ antes de la inseminación artificial. Para los controles, parecía aumentar de 5.2/h, antes de la inseminación artificial, a 11.0/h, en las dos horas siguientes a la inseminación artificial, pero las diferencias no fueron significativas. En la mujer, se han realizado varios estudios en donde se han identificado, durante parte del ciclo menstrual, tres patrones característicos de contracciones del útero no grávido^{7,8,9}:

- Durante la fase folicular tardía, la frecuencia de las contracciones uterinas se incrementa bajo la influencia de los estrógenos con un promedio de cuatro a seis CU/min.
- Durante la fase luteal, hay un decremento abrupto en la frecuencia de las contracciones uterinas de aproximadamente 2.5 CU/min caracterizando la relajación del útero por efecto

de la progesterona.

c) Durante la transición lúteo-folicular (menstruación), hay una frecuencia de 2.5 CU /min con una amplitud alta de 60 mm. Hg y un tono de descanso de 40 mm. Hg.

Los mismos autores indican que la actividad uterina se incrementa durante la fase folicular y que la función de esta actividad es transportar los espermatozoides hacia el sitio de la fertilización y, durante la transición lúteo-folicular, expulsar el contenido de la descamación del endometrio (menstruación). Por otro lado, se ha mencionado que la lateralidad es la utilización sistemática de uno o de otro de los órganos pares del cuerpo (ojo, oreja, mano, pié). Sin embargo, en cuanto a estudios relacionados con lateralización de otros órganos internos pares (riñón, útero, gónadas), los estudios son escasos. Para el caso de la actividad contráctil uterina, se señala que el ovario que produce el folículo dominante juega un papel relevante en la actividad contráctil de los cuernos uterinos¹⁶⁻²².

En los mamíferos poliovlutantes, se observan diferencias en la facultad ovulatoria de cada uno de los ovarios. En algunas especies, el dominio derecho es más frecuente pero también se han descrito casos de dominio izquierdo. En estudios realizados en hámsters dorados tras el apareamiento, se encontró más esperma en la trompa derecha que en la izquierda. En los ratones, el ovario derecho produce mayor número de óvulos que el izquierdo, pero esta característica está revertida en animales iv/iv situs inversus. En las ratas se ha observado que, durante la ovulación, el ovario izquierdo produce una media de seis óvulos, mientras que el derecho produce solamente cuatro. En las yeguas, el ovario derecho ovula significativamente más durante dos meses, mientras que el izquierdo lo hace en otros dos meses. En cambio, en yeguas lactantes, el nivel de ovulación en ambos ovarios es igual. En los camélidos, la mayor parte de las gestaciones se establecen en el cuerno izquierdo del útero. Aunque en la actualidad, se acepta que no existe una diferencia real de la actividad entre uno y otro ovario, y que la tasa de gestación es similar tanto si la ovulación ocurre en el ovario izquierdo como en el derecho¹⁸. En los bovinos, se determinó que, en las vacas vacías, el ovario derecho ovula en 67.05% (177/264) y el ovario izquierdo ovula 32.95% (87/264)²⁰.

En humanos, el ovario derecho recibe más

inervación que el ovario izquierdo, elemento que influye decisivamente en la diferenciación entre ambos ovarios. El útero y los oviductos representan una unidad funcional como una bomba peristáltica bajo el control endocrino del ovario ipsilateral. Se demostró en la etapa folicular del ciclo menstrual, en donde se colocaron partículas marcadas dentro del útero para observar su desplazamiento hacia los oviductos; el transporte predominante fue dentro del tubo ipsilateral al ovario conteniendo el folículo dominante. Estos resultados soportan la idea de que el útero y los oviductos actúan como una bomba peristáltica que incrementa el transporte de espermatozoides dentro del oviducto ipsilateral al ovario que produce el folículo dominante.^{16,17,19-22}

Sin embargo, los resultados son variados y en la rata no existen referencias sobre la lateralización en la actividad contráctil de los cuernos uterinos. Con respecto a la caracterización de la actividad uterina, ésta ha sido amplia y detalladamente estudiada durante la gestación y el parto (Caldeyro-Barcia, 1957). Sin embargo, en los mamíferos no ha sido estudiada con amplitud la actividad en el útero no gestante (Jainudeen y Hafez, 1986).

Como se ha descrito, en la rata las contracciones uterinas participan en el transporte espermático y en el aumento de la fertilidad^{10, 2}. También se ha mencionado que la actividad uterina se incrementa durante la fase de receptividad de la hembra, que la estimulación vaginocervical incrementa la frecuencia de la actividad contráctil del útero y la acción hormonal no juega un papel importante en la actividad contráctil uterina¹³. Además, no hay referencias sobre si existe lateralización de la actividad contráctil en la rata durante el ciclo estral como en otras especies (ruminantes). En ese sentido, el objetivo de este trabajo fue determinar si existe lateralización de la actividad contráctil uterina y la frecuencia basal de la actividad contráctil uterina durante las diferentes etapas del ciclo estral de la rata.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales experimentales

Se utilizaron 36 ratas hembras vírgenes de la cepa Wistar con un promedio de 250 a 300 g de peso corporal; éstas fueron divididas en grupos de seis por cada etapa del ciclo

estral (Proestro temprano, Proestro tardío, Estro temprano, Estro tardío, Diestro temprano y diestro tardío); las ratas se alojaron en cajas de acrílico transparentes con cama de aserrín, con una temperatura ambiente constante de $24^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y un ciclo de luz-oscuridad invertidos (12 x 12, la luz se encendía a las 20:00 hrs.), agua y alimento *ad libitum*. Previo al inicio del experimento, se determinó su estado reproductivo por medio de frotis vaginal diario durante tres ciclos en cada hembra, dos horas después de que se apagara la luz (10:00 hr).

En cuanto a la determinación del ciclo estral, se encontró en la literatura una serie de variaciones como son la duración de cada estado del ciclo, el número de fases en que está dividido el ciclo y la identificación de la citología vaginal. Por lo anterior, se realizó un esquema propio del ciclo estral, con base en el porcentaje de células encontradas durante los frotis vaginales; este esquema se determinó mediante el conteo de 100 células que se observaron en el microscopio de cada tipo de células (leucocitos, células nucleadas y células cornificadas) y se expresaron en porcentaje.

Procedimiento quirúrgico

Al tercer ciclo estral y una vez identificada la etapa del ciclo de cada rata, se fueron seleccionando diariamente; las ratas se anestesiaron vía intraperitoneal con Uretano (Sigma-Aldrich) a una dosis de 1.6 g/kg. de peso, en solución acuosa a 20%. Posteriormente se colocaron en posición supina y se hizo una incisión en la piel de la línea media abdominal; se incidió hasta antes del diafragma y 5 mm antes del clítoris; posteriormente, se desplazó el sistema digestivo hacia el exterior de la cavidad abdominal cuidadosamente mediante dos hisopos de algodón, cubriendo las vísceras con una gasa impregnada con solución salina fisiológica (Abbot) tibbia (37°C). Posteriormente, se identificó y se expuso el útero sin tocarlo; se irrigó la cavidad abdominal con solución fisiológica isotónica de cloruro de sodio a una concentración de 0.9 g de NaCl y a una temperatura que fluctuó entre 35 a 37°C para mantener el útero hidratado.

Registro de la actividad contráctil uterina

Se realizó un registro de la actividad uterina basal durante 10 minutos. Estos eventos se video grabaron por medio de

una videocámara digital Handycam Visión, marca Sony, modelo TRV608Hi8, 24 cuadros/seg., con un acercamiento de 7x al útero, para su análisis posterior.

Variables de respuesta

Las variables que se registraron en cada preparación fueron las siguientes: número de contracciones por cada cuerno uterino (izquierdo y derecho), número total de contracciones uterinas

Análisis estadístico

Para la evaluación de los resultados se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) bifactorial con un arreglo completamente al azar, utilizando la prueba de Tukey/Kramer para diferenciar las medias. La media y el error estándar, así como la significancia de las diferentes pruebas estadísticas, se obtuvieron con el paquete estadístico GB STAT V.6 (Dinamyc Microsystems) y los resultados se graficaron utilizando el paquete SIGMA PLOT 2001 para Windows (Jandel Scientific).

RESULTADOS

En la grafica 1 se muestran las medias ($\bar{x} \pm \text{E.E.}$) para el número de contracciones uterinas, comparando el cuerno izquierdo contra el derecho durante cada etapa del ciclo estral. No se encontraron diferencias estadísticas al comparar los dos cuernos uterinos (izquierdo vs. derecho) durante cada etapa del ciclo estral, $F(5, 60) = 0.06070$; $p = 0.99745$. Estos resultados nos indican que no existe lateralización en la actividad contráctil en el útero de la rata, como al parecer se encuentra en el útero de los rumiantes, en donde se ha reportado que el cuerno y ovario derecho son más activos.

En la grafica 2, se observan las medias ($\bar{x} \pm \text{E.E.}$) del número de contracciones uterinas en el ciclo estral, durante el registro de diez minutos. Se encontraron diferencias significativas al comparar el diestro con el proestro temprano, proestro tardío, estro temprano y estro tardío en donde se observó un mayor número de contracciones uterinas con relación al diestro, donde se encontró el menor número de contracciones del ciclo estral ($F: (5, 65) = 9.7996$, $p = 0.0000$, intervalo de confianza 0.95). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticas entre las etapas proestro temprano, proestro tardío, estro temprano y estro

tardío, que son las etapas en donde se encuentran altos niveles hormonales (estrógenos) y donde se observa la receptividad de la hembra, por lo que se considera que existe un efecto hormonal importante para que se presente la conducta de atracción y la cópula.

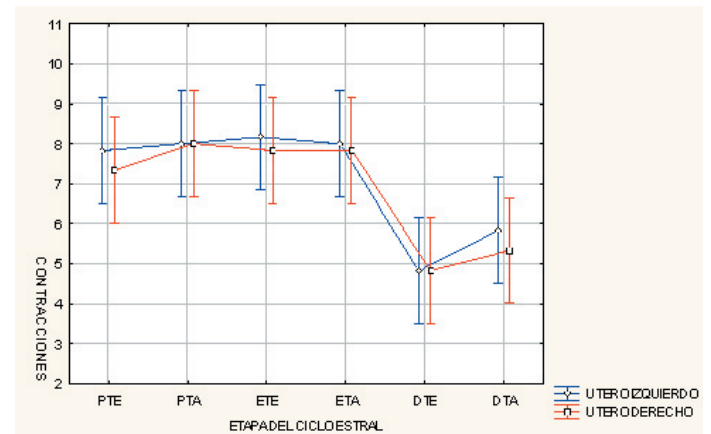
En la grafica 1, se muestran las medias ($\bar{x} \pm E.E$) para el número de contracciones uterinas en los cuernos izquierdo y derecho durante cada etapa del ciclo estral. No se encontraron diferencias estadísticas al comparar los dos cuernos uterinos (izquierdo vs. derecho) durante cada etapa del ciclo estral, $F(5, 60) = 0.06070$; $p = 0.99745$. Estos resultados nos indican que no existe lateralización en la actividad contráctil en el útero de la rata, como al parecer se encuentra en el útero de otras especies en donde se ha reportado que el cuerno y ovario derecho son más activos o depende en qué ovario existe un folículo dominante.

En la grafica 2, se observan las medias ($\bar{x} \pm E.E$) del número de contracciones uterinas en el ciclo estral, durante el registro de diez minutos. Se encontraron diferencias significativas al comparar el diestro con el proestro temprano, proestro tardío, estro temprano y estro tardío en donde se observó un mayor número de contracciones uterinas con relación al diestro, donde se encontró el menor número de contracciones del ciclo estral $F(5, 65) = 9.7996$, $p = 0.0000$, con un intervalo de confianza de 0.95%. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticas entre las etapas proestro temprano, proestro tardío, estro temprano y estro tardío, que son las etapas en donde se encuentran altos niveles hormonales (estrógenos) y donde se observa la receptividad de la hembra, por lo que se considera que existe un efecto hormonal importante para que se presente la conducta de atracción y la cópula.

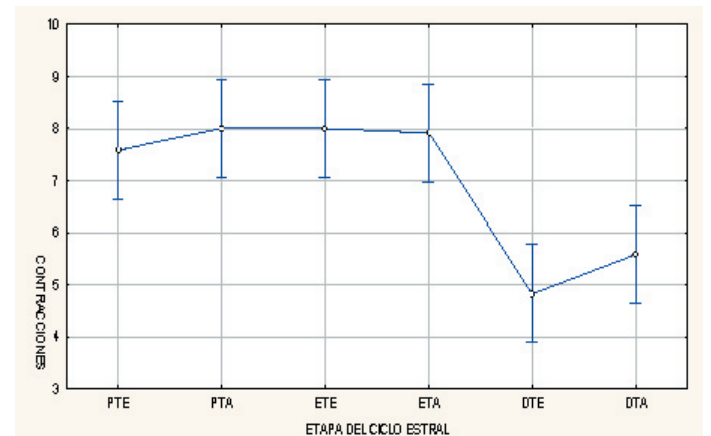
DISCUSIÓN

No se encontró lateralización en el funcionamiento de los cuernos uterinos quizás debido al tipo de ovulación que tiene la rata, ya que se presenta la ovulación máxima en los dos ovarios al mismo tiempo. Sin embargo, durante el registro de las contracciones uterinas basales, sí se descubrieron diferencias durante el ciclo estral, presentándose el mayor número de contracciones uterinas durante el proestro tardío y el estro temprano (fase de receptividad de la hembra) y el menor número de contracciones en diestro. Estos

resultados sugieren que el estado hormonal de la hembra juega un papel importante en la regulación de la actividad contráctil uterina.



Gráfica 1. Intervalos de confianza a 95% para las medias (LS Means) del factor útero izquierdo y derecho, donde no se observan diferencias significativas al compararlos en ninguna de las etapas del ciclo estral. PTE: proestro temprano; PTA, proestro tardío; ETE, estro temprano; ETA, estro tardío; DTE, diestro temprano; DTA, diestro tardío.



Gráfica 2. Intervalos de confianza a 95% para las medias (LS Means) del factor etapa del ciclo estral, donde se observa diferencia significativa del diestro temprano y tardío con respecto a las demás etapas. PTE: proestro temprano; PTA, proestro tardío; ETE, estro temprano; ETA, estro tardío; DTE, diestro temprano; DTA, diestro tardío.

Esta modulación se ha descrito en ratas ovariectomizadas¹¹ y está dada, por un lado, por el estradiol que produce inhibición de la actividad miométrica si el tratamiento continúa por varios días; si no es así, el estradiol tiene poco efecto inhibitorio. Por otro lado, la progesterona produce un efecto contrario al de la inhibición producida por el estradiol.

Estos mismos autores¹¹ reportan que, durante el ciclo estral, la frecuencia y la amplitud de la presión

intrauterina caen abruptamente durante el diestro y no se recobran los valores hasta el estro temprano. Esto podría sugerir que a corto plazo el estradiol es el mayor regulador de la actividad miometrial durante el ciclo, en este caso particular inhibiendo la actividad contráctil uterina, y que la progesterona interferiría con esta acción del estradiol e incrementaría la actividad uterina.

Sin embargo, hay trabajos ¹² en donde se registró la frecuencia de la actividad contráctil uterina durante el ciclo estral y se reportó que la actividad uterina fue alta en estro y diestro y baja en proestro. Estos resultados no concuerdan con los nuestros y podría ser debido a que estos autores ¹² colocaron globos intrauterinos, los cuales provocan estimulación debido a que actúan como cuerpo extraño y esto quizás provoque un incremento adicional de la actividad contráctil uterina; además, el método laparoscópico también provoca cambios en la presión de la cavidad abdominal ya que se insufla aire para distenderlo. En nuestro trabajo sólo se expuso el útero y se registro la actividad contráctil basal sin ninguna clase de estímulo adicional.

Por otro lado, se ha descrito que la contribución del estado hormonal a la modulación de la actividad contráctil uterina no es muy importante ¹³, ya que no se encuentran diferencias en las contracciones uterinas basales entre hembras en estro y hembras en diestro; sin embargo, estos autores ¹³, mencionan que el estatus endócrino de la rata hembra podría influir, si bien ligeramente, en otros parámetros asociados con la medición de la contractibilidad. Así, describen tan sólo diferencias aritméticas en la velocidad de contracción. Las hembras gonadalmente intactas receptivas tienen tan sólo una contracción más cada minuto que las hembras ovariectomizadas y tratadas hormonalmente. Si bien ambos grupos de ratas responden al apareamiento incrementando las contracciones uterinas, la velocidad basal de contracción es diferente ya que las hembras intactas mostraron más actividad uterina. Esto puede deberse a las altas dosis de estrógenos y progesterona aplicados a las hembras ovariectomizadas, en donde el estrógeno inhibe la contractibilidad uterina espontánea lo cual corrobora parte de lo que mencionan algunos autores en la acción de los estrógenos y la progesterona sobre la actividad uterina en la rata. ¹¹

Estudios en otras especies han descrito también importantes interacciones entre el ciclo estral y las contracciones uterinas. En la cerda, se encontró que la condición hormonal influye marcadamente sobre la actividad miometrial ¹⁴.

En la mujer también se ha postulado que la actividad contráctil uterina está bajo el control hormonal y que ésta tiene relación con el transporte espermático y la excreción del útero durante la menstruación. ^{9,8 15}. En este sentido, se evaluaron las tres fases del ciclo menstrual (fase folicular, periovulatoria y luteal) y mostraron que las contracciones hacia el fundus, en las fases folicular y periovulatoria se incrementan en frecuencia, amplitud y porcentaje. El patrón es contrario en la fase luteal. Esto indica que existe un patrón definido e identificable de contractibilidad miometrial que varía durante las fases del ciclo menstrual. ⁷

CONCLUSIÓN

No existen diferencias en el número de contracciones uterinas entre los cuernos uterinos izquierdo y derecho.

No se presenta lateralización de la actividad uterina como se menciona en otras especies.

En el animal anestesiado, la actividad contráctil uterina basal es diferente dependiendo de la fase del ciclo estral.

La actividad uterina contráctil basal es mayor durante el proestro tardío y el estro temprano.

Se considera que existe la posibilidad de que haya un mecanismo fisiológico integral en el que participa el sistema endocrino, el sistema nervioso periférico y autónomo, componentes conductuales y elementos que se encuentran en el eyaculado que modula la actividad contráctil del útero no gestante. En nuestro laboratorio se están realizando una serie de experimentos en donde se abordan estos factores con la finalidad de comprender el papel que juega cada uno de ellos en la regulación de la actividad contráctil del útero no gestante.

Estos resultados sugieren que el estado hormonal de la rata juega un papel importante en la regulación de la actividad contráctil uterina, como sucede en otras especies, y que posiblemente existen otros factores, como la estimulación sensorial y mecánica, que estarían interactuando con el estado endocrino para la regulación de

las contracciones uterinas. Este último punto requiere de un estudio más profundo.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado con la beca 175039 de posgrado del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Agradezco el apoyo del Ing. Rubén García González en el análisis estadístico de los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bartol FF. Uterus, Nonhuman. In: Knobil E, Neill D, editors. *Encyclopedia of reproduction*. Academic Press; 1999. Vol. 4. pp. 950-60.
2. Jain V, Saade GR, Garfield RE. Uterine Contraction. In: Knobil E, Neill D, editors. *Encyclopedia of reproduction*. Academic Press; 1999. Vol.4. p 932-41.
3. Gordon MS, editor. *Fisiología Animal. Principios y Adaptaciones*. 2a impresión. Edit. Continental; 1982; pp 144-47.
4. Crane LH, Martin L. Postcopulatory myometrial activity in the rat as seen by video-laparoscopy. *Reprod Fertil Dev* 1991; 3 (6): 685-98.
5. Langendijk P, Bouwman EG, Soede NM, Taverne MAM, Kemp B. Myometrial activity around estrus in sows: spontaneous activity and effects of estrogens, cloprostenol, seminal plasma and clenbuterol. *Theriogenology* 2002; 57: 1563-77.
6. Willenburg KL, Miller GM, Rodríguez-Zas SL, Knox RV. Influence of hormone supplementation to extended semen on artificial insemination, uterine contractions, establishment of a sperm reservoir and fertility in swine. *J. Anim. Sci.* 2003; 81: 821-29.
7. Lyons EA, Taylor PJ, Zheng XH, Ballard G, Levi CS, Kredentser JV. Characterization of subendometrial myometrial contractions throughout the menstrual cycle in normal fertile women. *Fertil Steril*. 1991; 55: 771-4.
8. Bulletti C, de Ziegler D, Pollo V, Diotallevi L, Del Ferro E, Flamigni C. Uterine contractility during the menstrual cycle. *Hum. Reprod* 2000; 15-1: 81-9.
9. De Ziegler C, Bulletti C, Fanchin R, Epiney M, Brioschi PA, Contractility of the nonpregnant uterus. *Annals Online* 2001; 943: 172-84.
10. Hafez ESE; editor. *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*. Lea & Febiger – Philadelphia; 1970: pp 74-105
11. Downing SJ, Porter DG, Redstone CD. Myometrial activity in rats during the oestrous cycle and pseudopregnancy: interaction of oestradiol and progesterone. *J. Physiol* 1981; 317: 425-33.
12. Crane L.H, Martin L. In vivo myometrial activity in the rat during the oestrous cycle: studies with a novel technique of video laparoscopy. *Reprod Fertil Dev* 1991; 3 (2): 185-99.
13. Toner JP, Adler NT. Influence of mating and vaginocervical stimulation on rat uterine activity. *J Reprod Fertil* 1986; 78: 239-49.
14. Scheerboom JE, Van Adrichem PW, Taverne MA. Uterine motility of the sow during the oestrus cycle and early pregnancy. *Vet. Res. Commun* 1987; 11 (3): 253-69.
15. Oki T, Douchi T, Maruta K, Nakamura S, Nagata Y. Changes in endometrial wave-like movements in accordance with the phases of menstrual cycle. *J Obstet Gynaecol Res* 2002; 28 (3): 176-81.
16. Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G, The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. *Hum. Reprod* 1996; 11 (3): 627-32.
17. Kunz G, Beil D, Deininger H, Einspanier A, Mall G, Leyendecker G. The uterine peristaltic pump. Normal and impeded sperm transport within the female genital tract. *Adv Exp Med Biol* 1997; 424: 267-77.
18. Skidmore L. Cinética ovárica y control del ciclo ovárico en camélidos. 2000. *Recent Advances in Camelid Reproduction*, L. Skidmore and G.P. Adams (Eds.). Publisher: International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA. The Camel Reproduction Centre, Dubai, United Arab Emirates. Traducido por: H. Pérez Esteban,

- Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Agraria de La Habana, La Habana, Cuba (2004).
19. Domínguez R, Morales L, Cruz M.E. "Ovarian Asymmetry", *Ann. Rev. Biol. Sci.*; 2003; 5:95-104.
 20. De la Rosa T.C, Mendoza M.C, González T.M. Determinación de la posición anátomo espacial del cuerpo lúteo en el ovario de vacas gestantes. *MVZ - Córdoba*; 2000; 5:(2), 41-42. Universidad de Córdoba, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Departamento de Zootecnia.
 21. Zervomanolakis, I.H.W. Ott, D. Hadziomerovic, V. Mattle, B. E. Seeber, I. Virgolini, D. Heute, S. Kissler, G. Leyendecker and L. Wildt . 2007. Part I. Nonpregnant Uterine Peristalsis. Physiology of Upward Transport in the Human Female Genital Tract. *Reproductive Biomechanics*. Vol. 1101, pp: 1-20.
 22. Schmiedehausen, K; Kat, S; Albert, N; Platsch, G; Wildt, L; Kuwert, T. Determination of velocity of tubar transport with dynamic hysterosalpingoscintigraphy. *Nuclear Medicine Communications*. 2003; .24(8):865-870

Autor responsable:

Dr. Carrasco García Apolo Adolfo

Dirección: Circunvalación esquina Yáñez S/N, Veracruz, Ver. Méx.

Teléfono: +52 (229) 9342075

Correo electrónico: acarrasco@uv.mx



ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación del Potencial de Redes Bayesianas en la Clasificación en Datos Médicos

Evaluation of the Potential of Bayesian Networks on the Classification of Medical Data

Rocío Erandi Barrientos Martínez¹, Nicandro Cruz Ramírez¹, Héctor Gabriel Acosta Mesa¹, Ivonne Rabatte Suárez², Patricia Pavón León², María del Carmen Gogearcoechea Trejo², Ma. Sobeida L. Blázquez Morales².

¹ Facultad de Física e Inteligencia Artificial

² Instituto de Ciencias de la Salud.

Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México.

Barrientos-Martínez RE, Cruz-Ramírez N, Acosta-Mesa HG, Rabatte-Suárez I, Pavón-León P, Gogearcoechea-Trejo MC, Blázquez-Morales MSL.

Evaluación del Potencial de Redes Bayesianas en la Clasificación en Datos Médicos

Rev Med UV 2008; 8(1): 33-37.

RESUMEN

En este trabajo, se presenta una evaluación del potencial de Redes Bayesianas para la clasificación de datos médicos. Por su doble naturaleza, cualitativa y cuantitativa, éstas permiten visualizar fácilmente las relaciones probabilistas entre variables de interés así como realizar inferencias como predicción, diagnóstico y toma de decisiones. Razones por las cuales, la medicina ha recurrido a ellas para el análisis y procesamiento de datos. La evaluación que se llevó a cabo de las Redes Bayesianas consistió en el procesamiento de bases de datos relacionadas con padecimientos médicos tales como Cáncer de Mama, Tumores Cancerígenos, Diabetes y Hepatitis. Este procesamiento se realizó utilizando algoritmos cuyo proceso de clasificación está basado en Redes Bayesianas. Lo anterior, se realizó con la finalidad de que los resultados obtenidos en el proceso de clasificación, permitan determinar si las Redes Bayesianas son una herramienta eficaz y confiable en la toma de decisiones en lo que al ámbito médico se refiere y poder convertirse en un auxiliar en el diagnóstico y tratamiento médicos.

Palabras Clave: Redes Bayesianas, Bases de Datos, Medicina, Clasificadores.

ABSTRACT

In this paper, we present the evaluation of Bayesian Networks on the classification of medical data. Their qualitative and quantitative nature permits representing the probabilistic relationships among variables as well as carrying out inferences such as prediction, diagnosis and decision-making. The medical area has used them for analysis and processing of data. Here, we evaluate the performance of Bayesian Networks on medical databases related to diseases such as Breast Cancer, Tumors, Diabetes and Hepatitis. In order to carry out such a task, we tested different Bayesian Network classifiers so that we can determine whether Bayesian Networks are a powerful and reliable tool for diagnosis and decision-making in this area.

Keywords: Bayesian Networks, Databases, Medicine, Classifiers.

Recibido 06/06/2007 - Aceptado 25/06/2008

INTRODUCCIÓN

Una Red Bayesiana es un modelo gráfico que representa las relaciones de probabilidad entre variables de interés. Este modelo tiene dos componentes: una estructura o topología y un conjunto de tablas de probabilidad condicional. La estructura es una representación gráfica descrita por nodos y arcos. Los nodos corresponden a las variables del problema y los arcos son los que muestran las relaciones entre las variables. La orientación de los arcos muestra la influencia entre las variables, lo cual no necesariamente es de naturaleza causal.⁶ La estructura de la red captura las relaciones cualitativas entre las variables ($x_1, x_2, \dots, x_n$), es decir, dos nodos se conectan directamente si uno afecta o causa el otro (Ver figura 1).

Un arco indica la dirección del efecto. En la estructura de este tipo de redes, se emplean los términos de padre, hijos, antecesor y descendiente. Un nodo es padre de un nodo hijo si existe un arco del primero al segundo. También se emplean tablas locales de distribución de probabilidad condicional, las cuales cuantifican las relaciones entre los nodos conectados.⁷

El proceso de clasificación de las Redes Bayesianas está basado en el teorema de Bayes, que es un simple producto de probabilidades condicionales. Sea x y y dos eventos con $p(x) > 0$, entonces la probabilidad del evento y dado que sucedió x está dada por:

$$p(Y/X) = \frac{p(Y)p(X/Y)}{p(X)}$$

Cabe mencionar que el uso principal de este teorema es mostrar cómo la probabilidad y/x está relacionada con la de x/y . Para el método de clasificación el teorema se establece como: Suponga que $x_1, x_2, \dots, x_n$ son variables aleatorias que permiten predecir el valor de una variable c llamada Clase de acuerdo a este teorema, la probabilidad de que una observación pertenezca a la clase C es:

$$p(C = C / X_1, \dots, X_n) = \frac{p(C = C) p(X_1, \dots, X_n / C = C)}{p(X_1, \dots, X_n)}$$

El proceso de clasificación se realiza asignando la observación en aquella clase que tenga la mayor probabilidad usando la ecuación anterior. Las Redes Bayesianas pueden ayudarnos a simplificar la representación de la función de

probabilidad conjunta $p(x_1, x_2, \dots, x_n/C)$ considerando las relaciones de dependencia que existen entre las variables.⁸

El modelo se puede construir con el conocimiento del experto o a partir de datos. En el contexto de las Redes Bayesianas la probabilidad se interpreta como una métrica numérica del grado de creencia consistente en una proposición, la consistencia se establece de acuerdo a los datos disponibles. Entre las principales ventajas de las Redes Bayesianas se considera que es una representación compacta, intuitiva y robusta.

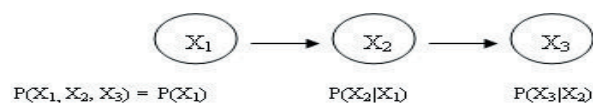


Figura 1: Ejemplo de una Red Bayesiana.

OBJETIVO

Evaluar el desempeño de clasificación de datos médicos a partir de algoritmos basados en Redes Bayesianas, y así poder determinar si son una herramienta poderosa y eficaz para los médicos en la predicción y el diagnóstico médico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las bases de datos que se utilizaron para este artículo, fueron tomadas del repositorio de datos de la Universidad de California,⁶ cuyo contenido se encuentra relacionado con diferentes padecimientos médicos, los cuales se describen en las tablas siguientes. (Ver tablas de la I a IV)

Característica Observada	Definición
Edad	Edad del paciente en base a los intervalos: 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89, 90-99.
Menopausia	Valores de si, no o premeno dependiendo si la paciente está o no en la menopausia ó premenopausia.
Tamaño	Tamaño en milímetros del tumor, considerando los intervalos: 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59.
Maligno	Valores de si o no dependiendo si el tumor detectado a la paciente es o no maligno.
Seno	Valores de izquierdo o derecho dependiendo en cual seno se encuentre el tumor.
Cuadrante	Valores de izquierdo-arriba, izquierdo-abajo, derecho-arriba, derecho-abajo o central, dependiendo de la ubicación exacta del tumor en el cuadrante de su seno.
Radiación	Valores de si o no dependiendo si la paciente se someterá a un tratamiento de radiación.
Variable Clase	Valores de si o no dependiendo si la enfermedad es recurrente o no.

Tabla I. Variables de Entrada de la base de datos "Breast Cancer". La información contenida pertenece a 286 pacientes.

Característica Observada	Definición
Pre-Glucosa	Cantidad de Azúcar en la sangre del paciente en ayunas.
Presión	Valor correspondiente a la presión arterial del paciente,
Piel	Valores que describen la apariencia de la piel del paciente.
Insulina	Cantidad de insulina requerida para el paciente.
Masa Corporal	Cantidad de masa corporal en el cuerpo del paciente
Inactividad	Valores de si o no dependiendo si el paciente tiene actividad o no.
Edad	Edad del paciente en años.
Variable Clase	Valores de si o no dependiendo si el paciente tiene diabetes.

Tabla II. Variables de Entrada de la base de datos “Diabetes”. La información contenida pertenece a 768 pacientes.

Característica Observada	Definición
Edad	Edad del paciente en años.
Sexo	Valores de masculino y femenino según sea el caso
Esteroides	Valores de si o no dependiendo si el paciente ha consumido esteroides.
Antigripales	Valores de si o no dependiendo si el paciente ha tomado o no algún medicamento antigripal.
Fatiga	Valores de si o no dependiendo si el paciente sufre de fatiga.
Anorexia	Valores de si o no dependiendo si el paciente padece de anorexia
Hígado Grande	Valores de si o no dependiendo si el paciente tiene el hígado grande.
Hígado Firme	Valores de si o no dependiendo si el paciente tiene el hígado firme.
Varices	Valores de si o no dependiendo si el paciente tiene várices.
Bilirrubina	Cantidad de bilirrubina que el paciente tiene en la sangre.
Albumina	Cantidad de albumina que el paciente tiene en la sangre.
Fosfato	Cantidad de fosfato que el paciente tiene en la sangre.
Antecedentes	Valores de si o no si el paciente tiene el antecedente de hepatitis.
Variable Clase	Valores de Vivo o Muerto

Tabla III. Variables de Entrada de la base de datos “Hepatitis”. La información contenida pertenece a 155 pacientes.

Característica Observada	Definición
Edad	Edad del paciente considerando los intervalos: <30, 30-59, >=60.
Sexo	Valores de masculino y femenino según sea el caso
Tipo	Tipo histológico del tumor, con valores de epidérmico, adenoide, anaplastico
Grado	Grado de definición del tumor, con valores probables de bueno, moderado y pobre.
Hueso Medular	Valores de si o no dependiendo de si el tumor se encuentra en la médula espinal del paciente.
Pulmón	Valores de si o no dependiendo de si el tumor se encuentra en el pulmón.
Peritoneo	Valores de si o no dependiendo del problema del paciente.
Hígado	Valores de si o no dependiendo si el tumor se encuentra en el hígado.
Cerebro	Valores de si o no dependiendo si el tumor se encuentra en el cerebro
Piel	Valores de si o no dependiendo de la lesión en la piel del paciente
Cuello	Valores de si o no dependiendo de si el tumor se encuentra alojado en el cuello.
Axila	Valores de si o no dependiendo si el tumor se encuentra en la axila.
Abdominal	Valores de si o no dependiendo si el tumor se encuentra en un área abdominal.
Otro Órgano	Valores de estómago, ovarios, próstata, riñón, páncreas, tiroides, matriz, vagina, seno. Dependiendo donde se aloje el tumor.

Tabla IV. Variables de Entrada de la base de datos “Primary Tumor”. La información contenida pertenece a 339 pacientes.

El proceso de evaluación de las redes bayesianas a partir de los datos médicos descritos anteriormente, se llevó a cabo a través de la ejecución de algoritmos de clasificación, cuya precisión y rapidez de procesamiento son los más utilizados en este tipo de problemas. Los algoritmos son los siguientes:

- 1. Naive Bayes:** Es uno de los algoritmos de clasificación más efectivo, sus principales cualidades son su simplicidad y precisión, y aunque su estructura siempre es fija (la variable clase apuntando a cada nodo) se ha mostrado que tiene una alta precisión de clasificación y un error mínimo. En términos simples, Naive Bayes aprende a partir de una muestra de datos de entrenamiento, la probabilidad condicional de cada atributo dada la clase. Entonces, una vez que un nuevo caso se da, usa el teorema de Bayes para calcular la

probabilidad condicional de cada nodo seleccionando el valor de la clase con la probabilidad mayor.⁴

2. **Tan:** Algoritmo conocido también como Red Bayesiana Aumentada a Árbol. El cual consiste en construir un árbol de dependencias entre las variables que se van a predecir y que a su vez son hijas de la variable clase. Por lo que la probabilidad de dichas variables se calculará aplicando el teorema de Bayes con base en la probabilidad de la variable clase.⁸
3. **Hill-Climber:** Algoritmo de clasificación que inicia con una red generada de manera aleatoria. Para cada nodo o variable, el algoritmo agrega o borra relaciones de manera aleatoria, calculando a partir de la probabilidad conjunta de la variable clase la probabilidad de cada nodo que forman la red. El algoritmo elige la red óptima, es decir aquella que tiene la mejor calidad, eliminando aquellas que no alcanzan su nivel.⁷
4. **K2:** Algoritmo de clasificación que inicia con la red más simple posible, es decir, una red sin arcos, y supone que los nodos están ordenados. Para cada variable del problema, el algoritmo añade a su conjunto de padres el nodo con menor probabilidad que conduce a un máximo incremento de la calidad correspondiente a la medida de calidad elegida en el proceso de clasificación. Este proceso se repite hasta que, o bien no se incrementa la calidad o se ha llegado a una red completa.⁹

METODOLOGÍA Y RESULTADOS

Considerando los años de estudio que necesita un médico para convertirse en un especialista cuyo tiempo aproximado es de 4 a 5 años, lo cual nos da una idea del proceso de entrenamiento tan complejo por el que deben pasar los médicos, aunado a esto se tiene la evidencia de que en el proceso de interpretación existe un importante ingrediente de subjetividad. Razón por la cual se desea evaluar si las Redes Bayesianas pueden ser una herramienta de soporte que ayude a disminuir este problema o al menos que ayude a identificar las posibles causas de esta subjetividad.

La figura II muestra la Red Bayesiana generada para la base de datos de Breast Cancer, así como las probabilidades condicionales de algunos nodos o variables de la red. Lo anterior para darnos una idea mas clara de la estructura y contenido de una red de este tipo.

La evaluación del proceso de clasificación de las Redes Bayesianas se llevó a cabo a través de la ejecución de los algoritmos descritos anteriormente, para cada una de las bases de datos. Una vez que se obtuvieron los resultados, se obtuvo el promedio de dichas ejecuciones, para poder contar con un balance más exacto del proceso de clasificación que se llevó a cabo. En la tabla V se muestran los resultados obtenidos.

Cabe mencionar que los resultados obtenidos dependen tanto del proceso de clasificación de las Redes Bayesianas, como de la experiencia del médico, quien es el que lleva a cabo el proceso de captura e interpretación de los padecimientos presentados.

En términos generales podemos observar que el proceso de clasificación de las Redes Bayesianas es satisfactorio ya que los porcentajes de clasificación obtenidos para cada una de las variables están por encima de 70% de exactitud, a excepción de la base de datos relacionada con los tumores cancerígenos.

En la figura III podemos observar como los porcentajes de clasificación para cada uno de los algoritmos basados en Redes Bayesianas se comportan de manera similar y que la diferencia más significativa se presenta en los porcentajes de clasificación de una base de datos a otra.

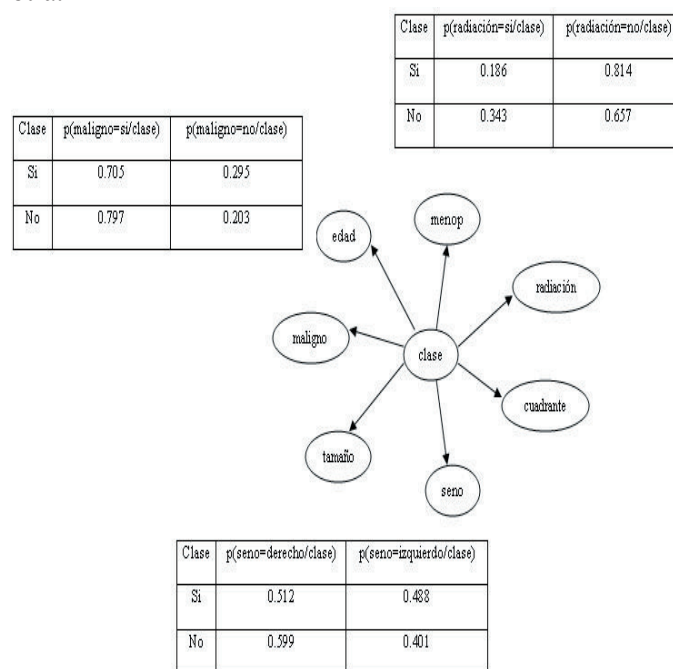


Figura 2. Ejemplo de una Red Bayesiana para el problema de cáncer de seno.

Base de Datos	Naive Bayes	K2	Tan	Hill Climber	Porcentaje Promedio
Breast Cancer	73.5936	73.3867	74.0345	73.4557	73.617625
Diabetes	75.6777	75.0775	75.7567	75.0776	75.397375
Hepatitis	81.5256	88.8462	88.8462	88.8462	87.01605
Tumor	43.9429	37.9394	39.3565	37.9394	39.79455

Tabla V. Resultados obtenidos al evaluar bases de datos con información médica, con algoritmos de clasificación basados en Redes Bayesianas.

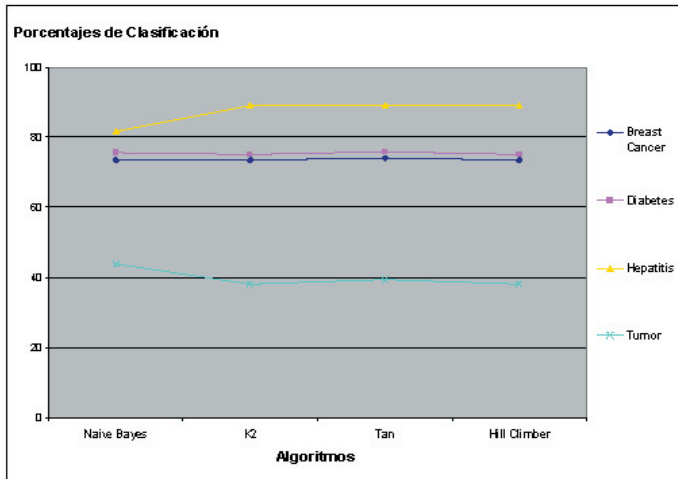


Figura 3. Figura que muestra el comportamiento de los porcentajes de clasificación que se obtuvieron al analizar las bases de datos con los algoritmos de clasificación utilizando Redes Bayesianas.

CONCLUSIONES

Como podemos observar, los resultados anteriores son constantes, puesto que la diferencia entre los porcentajes es mínima. En base a lo anterior, podemos concluir que el comportamiento de los algoritmos de clasificación basados en redes bayesianas presentan resultados en términos generales satisfactorios ya que el error obtenido en la clasificación es mínimo, a excepción de la base de datos *Tumor Primary*, cuyo porcentaje es muy bajo. Lo anterior pudo ser resultado de dos situaciones, que la cantidad de casos o variables utilizadas no sean suficientes y su contenido es carente de precisión, o que la estructura de la Red Bayesiana utilizada en los algoritmos que se ejecutaron no permiten la generación de dichos datos. Para poder mejorar este porcentaje, el experto en la materia deberá evaluar si es posible agregar información y/o especificar la información proporcionada a la base de datos.

Es importante mencionar que aunque desde el punto de vista matemático los resultados obtenidos en esta evaluación son satisfactorios por lo dicho anteriormente,

desde el punto de vista médico pueden provocar incertidumbre los resultados obtenidos, por lo delicado de su trabajo, ya que el mínimo error en este tipo de situaciones podría ser fatal. Por lo que es importante trabajar en lo que a la interpretación de las variables se refiere, y así tener la confianza de que se puede lograr con éxito el diagnóstico médico y la toma de decisiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heckerman D., Geiger D. and Chickering, D. *Learning Bayesian Networks: The Combination of Knowledge and Statistical Data*. Machine Learning 20, 1995; 197-243.
2. Jiménez-Andrade JL, *BayesN: Un Algoritmo para Aprender Redes Bayesianas Clasificadoras a partir de datos*. Tesis de Maestría en Inteligencia Artificial. Xalapa, Ver.: Facultad de Física e Inteligencia Artificial, U.V., 2003; 1-10.
3. Witten I. and Frank E., *Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques*. 2da. Edición Elsevier 2005.
4. Cruz-Ramírez N, Acosta-Mesa HG, Barrientos-Martínez RE and Nava-Fernández LA. *How Good are Bayesian Information Criterion and the Minimum Description Length Principle for Model Selection? A Bayesian Networks Analysis*. Advances in Artificial Intelligence. Vol. 4293, 2006; 494-504.
5. Pagina Web del repositorio de datos de la Universidad de California, <http://kdd.ics.uci.edu/>.
6. Gutierrez-Fragoso K, *Análisis del comportamiento de MDL en el contexto del aprendizaje de la estructura de Redes Bayesianas a partir de datos*. Tesis de Maestría en Inteligencia Artificial. Xalapa, Ver.: Facultad de Física e Inteligencia Artificial, U.V., 2007.
7. Cruz-Ramírez N, Acosta-Mesa HG, Carrillo-Calvet H, Nava-Fernández LA and Barrientos-Martínez RE. *Diagnosis of Breast Cancer using Bayesian Networks: A case study*. Computers in Biology and Medicine. Vol. 37, 2007; 1553-1564.
8. Pérez A, Larrañaga P and Inza I. *Modelos gráficos probabilísticos para la clasificación supervisada empleando la estimación basada en kernels Gaussianos esféricos*. III Taller Nacional de Minería de Datos y Aprendizaje. 2005; 125-134.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

El papel inmunorregulador del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) en las infecciones parasitarias

Immunoregulator role of the transforming growth factor- β (TGF- β) in the parasitic infections

Aracely López Monteon, Angel Ramos Ligonio

Facultad de Ciencias Químicas

LADISER Inmunología y Biología Molecular

Universidad Veracruzana, Orizaba, Ver.

López Monteon A, Ramos-Ligonio A.

El papel inmunorregulador del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) en las infecciones parasitarias

Rev Med UV 2008; 8(1): 38-44.

RESUMEN

Los miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β) son factores de crecimiento que son secretados y poseen varias funciones importantes en la proliferación, diferenciación y adhesión celular. La familia del TGF- β está dividida en tres grupos principales: los TGF- β s, las activinas y las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP's). En los mamíferos existen tres isoformas de TGF- β , los TGF- β 1, 2 y 3. La isoforma TGF- β 1 se encuentra de forma predominante en la mayoría de los tejidos, y es producida por varios tipos celulares del linaje de los leucocitos, en donde se incluyen linfocitos, macrófagos, células dendríticas y plaquetas, y su expresión actúa tanto en una forma autócrina como paracrina para controlar los procesos mencionados anteriormente. Sin embargo, actualmente la activación del TGF- β latente (inactivo); en consecuencia, una producción elevada de esta citosina ha sido ligada a defectos inmunes asociados con enfermedades y desórdenes autoinmunes, susceptibilidad a infecciones oportunistas y a complicaciones

fibróticas asociadas a condiciones inflamatorias crónicas. En este trabajo, el objetivo fue el de realizar una revisión de las propiedades inmunorregulatorias del TGF- β en el contexto de las infecciones parasitarias.

Palabras claves: Factor de crecimiento transformante-beta, parásitos, factor de necrosis tumoral-alfa, linfocitos T cooperadores, interleucina

ABSTRACT

TGF- β superfamily members are secreted growth factors that possess several important functions in cell proliferation, differentiation and adhesion. The TGF- β family is divided into three primary groups, TGF- β s, activins and bone morphogenetic proteins (BMP's). TGF- β s comprises three isoforms in mammals, TGF- β 1, 2, and 3. In most tissues, the TGF- β 1 isoform predominates and is produced by every leukocyte lineage, including lymphocytes, macrophages, dendritic cells and platelets, and its expression

Recibido 08/10/2007 - Aceptado 19/05/2008

serves in both autocrine and paracrine modes to control the process mentioned previously. However, increased production and activation of latent TGF- β have been linked to immune defects associated with malignancy and autoimmune disorders, susceptibility to opportunistic infection and to the fibrotic complications associated with chronic inflammatory conditions. In this work, we realized a review of the immunoregulatory properties of TGF- β in the context of parasitic infections.

Key words: Transforming growth factor-beta, parasites, tumor necrosis factor-alpha, T-helper, Interleukine.

TGF- β : Una citocina inmunorreguladora

El TGF- β es una proteína homodimérica multifuncional de 25 kDa producida por un amplio rango de células que incluyen macrófagos, células asesinas naturales (NK), células T y células B.

En la mayoría de las células de mamífero, existe una expresión constitutiva de esta citocina debido a que no se encuentra regulada estrictamente a nivel transcripcional. La regulación de la activación se puede dar en dos diferentes puntos: 1) a nivel de transcripción o traducción dentro de la célula, ó 2) controlando los niveles de activación del TGF- β latente en el ambiente extracelular^{1,2}.

Esta citocina es un importante regulador de la inflamación, ya que posee propiedades pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, lo cual dependerá tanto del ambiente en que se encuentre como de su concentración. Cuando el TGF- β es liberado en concentraciones bajas, tiene propiedades pro-inflamatorias (Th1) e incluyen su capacidad para reclutar monocitos, células T y neutrófilos al sitio de inflamación durante una infección, a través de la modulación de la expresión de moléculas de adhesión celular.

Sin embargo, a altas concentraciones es anti-inflamatorio (Th2), suprimiendo la producción del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) y del óxido nítrico (ON) producido por los macrófagos, inhibe la producción de interferón-gamma (IFN- γ) y TNF - α en las células asesinas naturales (NK) e indirectamente disminuye la expresión de antígenos clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) los cuales son estimulados por IFN - γ (Figura 1)³.

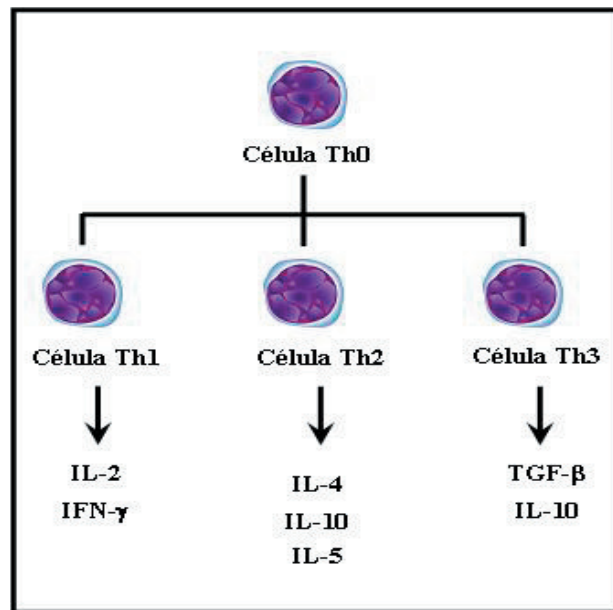


Figura 1. Subpoblaciones de linfocitos T cooperadores (Th). Existen tres subpoblaciones de linfocitos Th, las cuales se caracterizan por el perfil de citocinas que secretan, dentro de estas se encuentran las Th3 que se encargan de la producción de TGF- β .

Ruta de señalización del TGF- β

Normalmente, el TGF- β es almacenado en forma latente dentro de la célula como un homodímero, el cual se encuentra unido en forma no covalente con la proteína asociada a latencia (LAP) y a la proteína de unión al TGF- β (LTBP). La unión de la citocina a su receptor requiere la remoción de LAP, proceso que es catalizado *in vivo* por plasmina o trombospodina e *in vitro* puede ser inducida por cambios en el pH o la temperatura^{3,4}.

El TGF- β bioactivo se une a dos receptores (tipo I y II) en la célula blanco. El receptor tipo II fosforila y activa al receptor tipo I, el cual luego transduce la señal a las moléculas que intervienen en la señalización, dando lugar a la expresión de diferentes moléculas con una amplia actividad biológica (Figura 2)⁵.

Papel de las células Th3/Tr1 en la producción de TGF- β

Una de las funciones más importantes del sistema inmune es la resistencia a las infecciones y el control de las parasitemias. Sin embargo, el sistema inmune también puede participar en la patología asociada con el parasitismo. Las células T juegan un papel importante en ambos eventos, ya sea a través de la respuesta inmune celular o mediante

la regulación de la producción de anticuerpos. A la fecha, existen dos poblaciones principales de células T, las células CD4⁺ o T cooperadoras (Th) y las CD8⁺ o T citotóxicas (Tc).

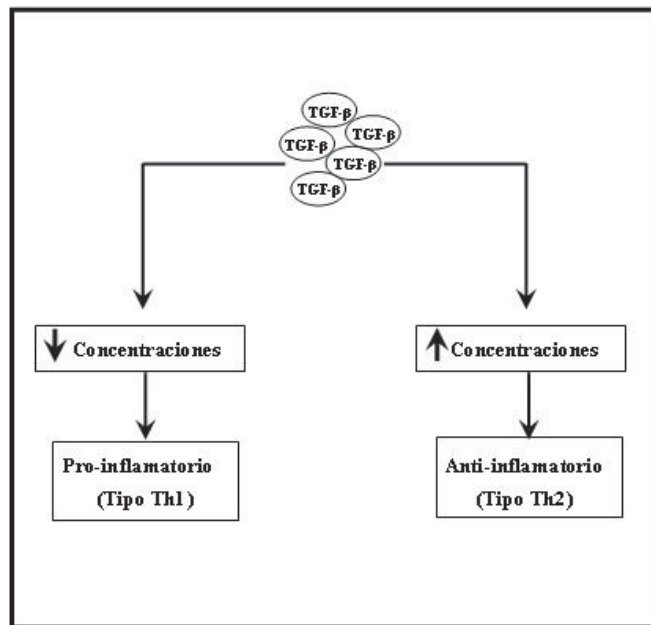


Figura 2. El TGF-β como regulador de la inflamación. Esta citocina cuando se encuentra en concentraciones altas tiene una actividad anti-inflamatoria (Th2), mientras que cuando se encuentra en concentraciones bajas es pro-inflamatoria (Th1).

Las células CD4⁺ o Th pueden ser divididas a su vez en dos subpoblaciones de acuerdo con el patrón de citocinas secretado:

1. La subpoblación Th1 produce interleucina 2 (IL-2) e IFN-γ. Promueve la hipersensibilidad de tipo tardío y la activación de los macrófagos.

2. La subpoblación Th2 secreta interleucina 4 (IL-4), que estimula la producción de anticuerpos de la clase IgE; IL-5 que estimula eosinófilos; IL-10 que junto con IL-4 inhibe la función de los macrófagos^{6,7}.

Recientemente, se ha descrito otra subpoblación de células T que producen TGF-β. Groux y cols. clonaron células T CD4⁺ que produjeron un patrón de citocinas diferente al de las células Th1 y Th2 conocidas hasta el momento, las cuales producen IL-10 y TGF-β, pero no producen IL-4, a diferencia de las Th2 que producen únicamente IL-10 e IL-4 pero no producen TGF-β, a la cual denominaron subpoblación CD4⁺ de células T regulatorias 1 (Tr1)⁸. Estas células son muy similares a la población de células T CD4⁺ que producen TGF-β y que regulan el cambio de isotipo a

IgA en el intestino, en donde se conocen como Th3; por tal motivo, se cree que se trata de la misma subpoblación de células T⁹. A la fecha existen diferentes subpoblaciones de células T reguladoras (Tregs), las que se han dividido de acuerdo con los marcadores de superficie, producción de citocinas y mecanismo de acción¹⁰.

Activación del TGF-β latente mediado por parásitos

Los “almacenes” pre-existentes de TGF-β latente toman importancia cuando son activados por patógenos o por procesos estimulados por éstos. Hasta la fecha, son pocas las moléculas codificadas por parásitos que son capaces de activar al TGF-β latente dentro de la célula. Debido a que el TGF-β latente puede ser activado de forma importante por digestión proteolítica (**Figura 3**), es común imaginar que ciertos parásitos sean capaces de activarlo por esta vía; tal es el caso del parásito protozoario *Trypanosoma cruzi* que ocasiona la Enfermedad de Chagas, el cual expresa proteínas con actividad de neuroaminidasa, pudiendo deliberadamente activar al TGF-β latente y sus receptores^{11,12}.

En *Plasmodium spp* existen homólogos a trombospondina-1, que representa el principal activador endógeno del TGF^{13,14}. De igual manera, en la infección ocasionada por este parásito (malaria), los eritrocitos infectados con *Plasmodium spp* al interactuar con plaquetas, pueden estimular una rápida liberación y activación del TGF-β almacenado de forma latente^{15,16}.

Modulación de la expresión del TGF-β mediada por parásitos

Existen varias infecciones, las cuales se ven caracterizadas por un aumento en los niveles de TGF-β, ya sea induciendo la síntesis de novo del TGF-β y/o activando el TGF-β pre-existente o latente. *Toxoplasma gondii* y algunas especies de *Plasmodium* inducen la producción de TGF-β en macrófagos cuando éstos son incubados con parásitos vivos^{14,15,17}. Recientemente, en *Entamoeba histolytica* se encontró que también el parásito induce la expresión de TGF-β en esplenocitos de hámster, lo cual podría explicar los efectos inhibitorios sobre las funciones del macrófago y células T del tipo Th1 que son inducidas durante la amibiasis¹⁸.

Papel del TGF- β en la susceptibilidad a infecciones parasitarias y progresión de la enfermedad

El papel del TGF- β en las fases tempranas de la infección sugiere que esta citocina podría ser determinante en la susceptibilidad a infecciones *in vivo* y/o en la progresión temprana de la infección. El TGF- β activo ha sido descrito como la molécula inmunosupresora más potente, ya que inhibe tanto la respuesta inmune humoral como la respuesta inmune celular. Dentro de estas actividades, se encuentra que afecta la migración de los polimorfonucleares (PMN), la actividad microbicida del macrófago, la generación de especies reactivas del oxígeno, la actividad de las células NK, inhibe la producción de anticuerpos, la proliferación de la célula T y B y la producción de citocinas.

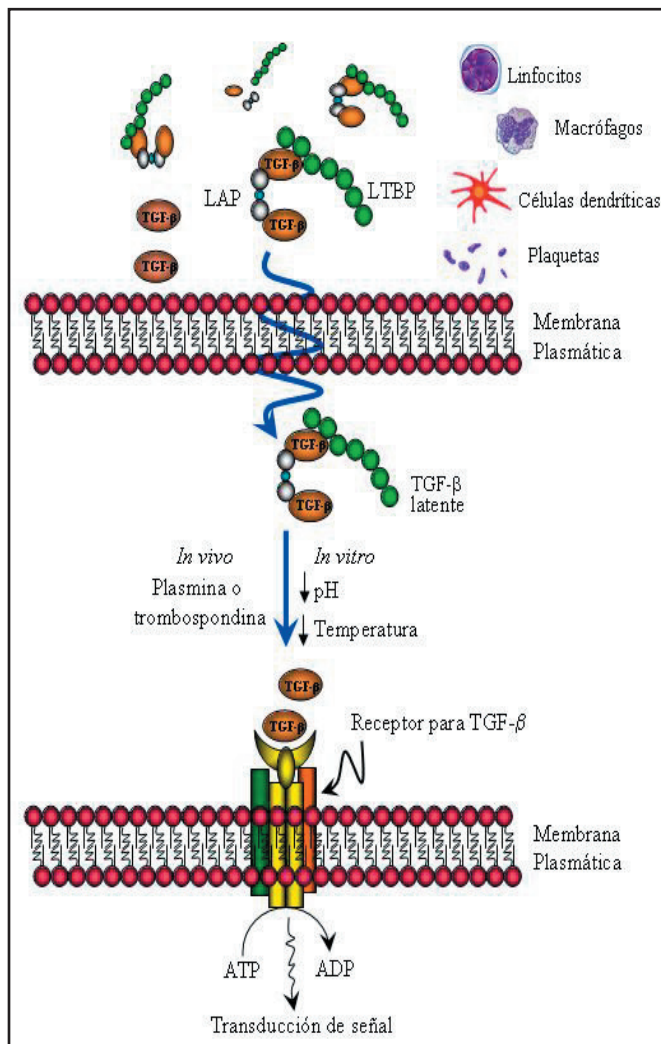


Figura 3. Activación del TGF- β latente. El TGF- β puede ser activado *in vivo* por plasmina o trombospondina, sin embargo fuera de las células (*in vitro*) puede ser activado a través de la disminución del pH o la temperatura.

Para el estudio de las infecciones parasitarias, se cuenta con modelos experimentales, entre los cuales el hámster dorado ha sido utilizado tanto en el modelo experimental de leishmaniasis (*Leishmania donovani*) como en el de amibiasis (inducción del absceso hepático amibiano experimental^{18,19}). En ambos casos, se ha encontrado por ensayos de RT-PCR (reacción de transcriptasa reversa y reacción en cadena de la polimerasa) que las células de hámster de animales no infectados presentan una expresión basal de TGF- β , lo cual podría explicar el porqué este modelo es susceptible a las infecciones por parásitos intracelulares, ya que el TGF- β existente mantiene la respuesta inmune del animal hacia un perfil Th2; dado que en las infecciones por parásitos intracelulares la respuesta inmune protectora es la de tipo Th1, estos animales se vuelven susceptibles a este tipo de infecciones. Lo mismo ocurre en el modelo murino (BALB/c) de leishmaniasis visceral (*L. chagasi*) o cutánea (*L. amazonensis*), en donde la presencia de TGF- β va acompañada por una disminución en la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del IFN- γ , lo cual facilita el crecimiento del parásito. De esta forma, el TGF- β representa un medio adicional por el cual las respuestas Th1 son moduladas durante la leishmaniasis, lo que ocasiona susceptibilidad a la infección^{20,21}.

Existen homólogos de TGF- β y receptores para el TGF- β en algunos helmintos como *Brugia malawi*, *B. pahangi* y *S. mansoni*, los cuales en un momento dado podrían interaccionar con citocinas del huésped y modificar la respuesta inflamatoria del huésped hacia el parásito^{3,22-24}.

Trypanosoma cruzi es un parásito intracelular obligado, el cual es el agente causal de la enfermedad de Chagas. Este parásito hace uso directo de la ruta de señalización del TGF- β en el huésped, lo cual sugiere que el parásito puede activar directamente la ruta de señalización de esta citocina para facilitar su entrada a las células. *T. cruzi* induce a la célula infectada a producir TGF- β activo, el cual luego suprime la actividad microbicida mostrada por los macrófagos y aumenta así la proliferación intracelular del patógeno^{15,25}.

En las diferentes infecciones murinas por *L. amazonensis* y en hámsteres infectados con *L. donovani* se ha propuesto que el TGF- β disminuye la capacidad de los

macrófagos para presentar antígenos, lo que contribuye a una inmunosupresión generalizada ^{19,26}.

Supresión de la inflamación aguda e inmunopatología mediada por TGF- β

Hasta el momento, pareciera que el TGF- β sólo tiene efectos negativos sobre el huésped; sin embargo, los efectos anti-inflamatorios del TGF- β pueden ser explotados terapéuticamente en ciertas infecciones, tal es el caso de la malaria (*Plasmodium spp.*), en donde se ha observado que en ratones BALB/c infectados, el aumento en la producción de TGF- β está asociado con la resolución de la infección; resultados similares se han obtenido en ratones infectados con *P. berghei* y tratados con dosis óptimas de TGF- β recombinante (r TGF- β), en donde esta citocina aumenta la producción de IL-10 y por lo tanto disminuye la producción de TNF- α , el cual es producido por los macrófagos. Estas observaciones sugieren que en la malaria el TGF- β juega dos papeles importantes: Primero, durante una infección temprana podría promover los mecanismos mediados por una respuesta Th1, la cual controla el crecimiento del parásito; y segundo, durante una infección tardía disminuiría la respuesta tipo Th1 para limitar la patología asociada a la inflamación ³. Lo anterior reafirma nuevamente la importancia de mantener concentraciones apropiadas del TGF- β en los diferentes estadios de la infección; pero ¿cómo se lleva a cabo esta protección?; la respuesta a esta pregunta podría estar dada por los diferentes efectos observados del TGF- β sobre la actividad del macrófago; se sabe que a concentraciones bajas, el TGF- β es pro-inflamatorio (Th1); es decir, puede activar los macrófagos. Durante los estados tempranos de la malaria, los monocitos y macrófagos inmaduros tienen altos niveles de receptores para el TGF- β y son sumamente sensibles a bajas concentraciones de TGF- β , lo que promueve la maduración, y por tanto esta célula se vuelve más susceptible a la activación por IFN- γ ; finalmente esta citosina puede eliminar a los parásitos aumentando la fagocitosis por las células inmunes (macrófagos y células asesinas naturales -NK-) ^{3,27,28}. Sin embargo, en estados tardíos de la infección (fase eritrocítica), los macrófagos se encuentran activados, la expresión del receptor del TGF- β se ve disminuida y las células se vuelven refractarias aun a concentraciones altas de TGF- β ; y por lo tanto, el proceso

de activación del macrófago es interrumpido, pues ya no hay producción de IFN- γ y TNF- α ; como consecuencia, la respuesta es desviada hacia un perfil Th2, necesario para la producción de anticuerpos opsonizantes que ayuden a la fagocitosis de los eritrocitos infectados y a bloquear la invasión de los mismos ^{29,31}.

Granulomas y fibrosis

El papel del TGF- β en la formación de los granulomas es ambiguo, aun cuando numerosos reportes han descrito altos niveles de expresión de esta citocina en diferentes tipos de lesiones granulomatosas. La esquistosomiasis hepática (*S. mansoni*) es el mejor ejemplo de este proceso. El TGF- β producido por las células en los granulomas inducidos por el huevo del parásito parece ser el principal inductor de fibrosis, a través de la estimulación de la producción de heparan sulfato, proteoglicanos, colágena y otros componentes de matriz extracelular, así como un inductor de la proliferación de fibroblastos.

El mantenimiento del balance entre respuestas pro-inflamatorias (para controlar o eliminar al agente infeccioso) y la respuesta anti-inflamatoria (para limitar la patología) es un hecho importante en muchas de las relaciones huésped-parásito, y se sabe que el TGF- β juega un papel vital en ello ⁹.

Las citocinas anti-inflamatorias derivadas de las células Th2 son necesarias para la disminución de la producción de citocinas pro-inflamatorias en la esquistosomiasis murina; en ratones infectados con *Schistosoma* que no controlan los niveles del ARNm del TNF- α hepático se ha observado un desarrollo extenso de fibrosis hepática ³². En humanos se ha observado que la fibrosis examinada en la esquistosomiasis está asociada a la producción de IL-13 y no a TGF- β ²⁴.

CONCLUSIONES

El TGF- β es un regulador importante de la inflamación, ya que la promueve a bajas concentraciones (pro-inflamatorio) o la inhibe a altas concentraciones (anti-inflamatorio). En las infecciones crónicas o persistentes, donde los organismos son muy grandes para ser eliminados fácilmente, es crucial que el sistema inmune tenga la capacidad de contener al patógeno y prevenir su diseminación o proliferación, pero

sin causar una patología excesiva. Por este motivo, el TGF- β puede ser importante para mantener el balance entre el control y eliminación de organismos infecciosos, como es el caso de parásitos, y por otra parte, en la prevención de patologías mediadas inmunológicamente. Todo lo anterior apoya el concepto que el utilizar terapias clínicas basadas en la modulación de esta citocina representaría un nuevo método para el tratamiento de desórdenes en la función inmune.

BIBLIOGRAFIA

1. Wahl SM. Transforming growth factor- β : The good, the bad and the ugly. *J. Exp. Med.*, 1994; 180: 1587-1590.
2. Stavnezer J. Regulation of antibody production and class switching by TGF- β 1. *J. Immunol.*, 1995; 156: 1647-1651.
3. Omer FM, Kurtzhals JAL., and Riley EM. (2000) Maintaining the immunological balance in parasitic infections: A role for TGF- β ? *Parasitol. Today*, 2000; 16: 18-23.
4. Yu Q, Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloprotease-9 proteolytically activates TGF- β and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev* 2000; 14:163-76.
5. Wrana JL. y cols. Mechanism of activation of the TGF- β receptor. *Nature*, 1994; 370: 341-347.
6. Abbas AK, Lichtman AH. Pober JS. In Martin J. Wonsiewicz WB. Editors. *Cellular and Molecular Immunology*. (Martin J. y Wonsiewicz, W. B. eds), Saunders Co. Philadelphia, USA. 1996
7. Mosmann TR. Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.*, 1989; 7:145-173.
8. Groux, H. *et al.* A CD4⁺ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature*, 1997; 389: 737-742.
9. Letterio JJ. Roberts AB. Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annu. Rev. Immunol.*, 1998;16: 137-161.
10. Cools N. Ponsaerts P. Van Tendeloo VFI. Berneman ZN. Regulatory T cells and human disease. *Clin Dev Immunol* 2007; 2007:89195
11. Pereira ME. A developmentally regulated neuraminidase activity *Trypanosoma cruzi*. *Science*, 1983; 219: 1444-1446.
12. Waghbi MC. Keramidas M. Feige JJ. Araujo-Jorge TC. Bailly S. Activation of transforming growth factor beta by *Trypanosoma cruzi*. *Cell Microbiol* 2005;7:511-7
13. Templeton TJ. Kaslow DC. Cloning and cross-species comparison of the thrombospondin-related anonymous protein (TRAP) gene from *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium vivax* and *Plasmodium gallinaceum*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 1997; 84: 13-24.
14. Omer FMM.de Souza JB. Corran PH. Sultan AA. Riley EM. Activation of transforming growth factor beta by malaria parasite-derived metalloproteinases and thrombospondin-like molecule. *J Exp Med* 2003; 198:1817-27.
15. Fitzpatrick DR. Bielefeldt-Ohmann H. Transforming growth factor β in infectious disease: always there for the host and the pathogen. *Trends Microbiol.*, 1999; 7: 232-236.
16. Wassner SC de Souza JB Frere C. Candal FJ. Juthan-Vagua II. Grau GE. TGF-beta 1 released from activated parasites can induce TNF-stimulated human brain endothelium apoptosis: a new mechanism for microvascular lesion during cerebral malaria. *J Immunol* 2006; 15: 1180-4.
17. Nagineri CN. Detrick B. Hooks JJ. Transforming growth factor-b expression in human retinal pigment epithelial cells is enhanced by *Toxoplasma gondii*: a possible role in the immunopathogenesis of retinochoroiditis. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 372-78.
18. López-Monteón A. *et al.* Modulated TGF-beta response in the hamster model in response to immunization with the recombinant L1b protein from *Entamoeba histolytica*. *Arch. Med. Res*, 2000; 31: S81-S83.
19. Melby PC. Tryon VV. Chandrasekar B. Freeman GL. Cloning of syrian hamster (*Mesocricetus auratus*) cytokine cDNAs and analysis of cytokine

- mRNA expression in experimental visceral leishmaniasis. *Infect. Immun.* 1998; 66: 2135-2142.
20. Wilson ME. et al. The importance of TGF- β in murine visceral leishmaniasis. *J. Immunol.*, 1998; 161: 6148-6155.
 21. Caldas A. Favali C. Aquino D. Vinhas V. Weyenbergh J. et al. Balance of IL-10 and interferon- γ plasma levels in human visceral leishmaniasis: Implications in the pathogenesis. *BMC Infect Dis* 2005; 5:113.
 22. Imai S. Fujita K. Molecules of parasites as immunomodulatory drugs. *Curr Top Med Chem* 2004; 4: 539-52.
 23. Ribeiro de Jesus A. Magalhaes A. Gonzalez Miranda D. Gonzalez Miranda R. Araújo MI. Almeida de Jesús A. et al. Association of type 2 cytokines with hepatic fibrosis in human *Schistosoma mansoni* infection. *Infect Immune* 2004; 72: 339-97.
 24. Alvess Oliveira LF. Moreno EC. Gazzinelli G. Martins-Filho OA. Silveira AMS. Gazzinelli A. et al. Cytokine production associated with periportal fibrosis during chronic *Schistosomiasis mansoni* in humans. *Infect Immun* 2006; 74: 1251-21.
 25. Waghbi MC. Keramidas M. Calvet CM. Meuser M. Soeiro MNC. Mendonca-Lima L. et al. SB-431542 a transforming growth factor β inhibitor impairs *Trypanosoma cruzi* infection in cardiomyocytes and parasites cycle completion. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2905-10.
 26. Kariminia A. Bourreau E. Pascalis H. Couppié P. Saint-Marie D. Tacchini-Cothier F. et al. Transforming growth factor β 1 production by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in peripheral blood mononuclear cells from healthy subjects stimulated with *Leishmania guyanensis*. *Infect Immun* 2005; 73: 5908-14.
 27. Li C. Sanni LA. Omer F. Riley E. Langhorne J. Pathology of *Plasmodium chabaudi chabaudi* infection and mortality in interleukin 10-deficient mice are ameliorated by anti-tumor necrosis factor α and exacerbated by anti-transforming growth factor β antibodies. *Infect Immun* 2003; 71: 4850-56,
 28. Omer FM. Riley EM. Transforming growth factor β production is inversely correlated with severity of murine malaria infection. *J EXP Med* 1998; 188: 39-48.
 29. Tsunawak S. Sporn M. Ding A. Nathan C. Deactivation of macrophages by transforming growth factor-beta. *Nature*, 1988; 334: 260-262.
 30. Omer FM de Souza JB. Riley EM. Differential induction of TGF β regulates proinflammatory cytokine production and determines the outcome of lethal and non lethal *Plasmodium yoelii* infections. *J Immunol* 2003; 171:5430-36.
 31. Walther M. Tongren JE. Andrews L. Korbel D. King E. Fletcher H. et al. Upregulation of TGF β , FOXP3 and CD4⁺ CD25⁺ T cells correlates with more rapid parasite growth in human malaria infection. *Immunity* 2005; 23: 287-96.
 32. Brunet L. R.. et al. Cytokine interaction and immune responses during *Schistosoma mansoni* infection. *Parasitol. Today*, 1998;14: 422-427.

Autor Responsable:

Dra. Aracely López Monteon

Prolongación de Oriente 6, No. 1009

Apartado Postal 215, C.P. 94340

Tel y Fax (2) 72 4 01 20, 72 4 17 79

aralopez@uv.mx

Orizaba, Ver.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

La investigación en Educación para la Salud. Retos y perspectivas

*Irma Aída Torres Fermán¹, Fco. Javier Beltrán Guzmán², Carmen Barrientos Gómez¹
Dolores Lin Ochoa¹, Gerardo Martínez Perales¹*

¹Profesores de tiempo completo e investigadores de la Fac. de Medicina Humana "Alberto Romo Caballero" del CUTM de la UAT.

²Investigador de Tiempo Completo del Instituto de Investigaciones Psicológicas, Universidad Veracruzana.

*Torres-Fermán IA, Beltrán-Guzmán FJ, Barrientos-Gómez C,
Lin-Ochoa D, Martínez-Perales G.
La investigación en Educación para la Salud. Retos y perspectivas
Rev Med UV 2008; 8(1): 45-55.*

RESUMEN

El presente artículo tiene como propósito revisar someramente los orígenes del concepto de Educación para la Salud (EPS) haciendo énfasis en los cambios teórico-conceptuales que ha sufrido como producto de las transformaciones histórico-sociales a las que se ha enfrentado nuestra sociedad en general y las ciencias de la salud en particular; de igual manera, se trata de precisar cuáles son los retos y perspectivas que la investigación en Educación para la Salud (EPS) enfrenta en nuestros días.

Palabras clave: Educación para la salud, concepto, investigación, retos, perspectivas.

ABSTRACT

The present article has like intention briefly review the origins of the concept of Health Education making emphasis in the theoretical-conceptual changes that has suffered like product of the social transformations historical which our society in general has faced and specifically in health sciences; equal way, we need to define which are the challenges and perspective that the

investigation in Health Education faces in our days.

Key words: Education for the health, concept, investigation, challenges, perspectives.

RAÍCES DE LA EDUCACIÓN PARA LA SALUD

Definir este término resulta algo comprometido, en virtud de que han sido numerosos y diversos los significados que se le han dado. No obstante, se discutirán algunos de ellos, con la finalidad de comprender los elementos subyacentes en estas definiciones, así como los conceptos centrales que se relacionan íntimamente con la Educación para la Salud (EPS); entre otros se abordarán: educación, salud, promoción de la salud, motivación, actitudes, información. De igual manera se intentará responder a la interrogante: ¿Cómo se concibe la EPS en la actualidad?, su importancia, sus estrategias y el compromiso de quienes nos encontramos insertados en esta área de las ciencias de la salud, como miembros de una sociedad y como profesionales; en fin, todo aquello que se requiere discutir para contribuir a la

Recibido 11/03/2008 - Aceptado 22/04/2008

mejora del estado de salud de la población en México.

De acuerdo con Valadez y cols. (2004)¹, la EPS incluye en su fundamento los términos **Educación y Salud**; no obstante, aclaran que no se trata de una suma aritmética de los dos conceptos, ya que cada uno de ellos habla por sí solo de instituciones enlazadas a la estructura social y política de un país.

Esto es, **Educación y Salud** concebidas como formas de pensamientos han estado permeadas por los cambios histórico-sociales de la humanidad y aun cuando han tenido un desarrollo paralelo, como disciplinas caminaron a lo largo de la historia de forma aislada, con sus propias y específicas prácticas y formas de actuar, resultantes de las exigencias de la evolución histórica de la sociedad.

EDUCACIÓN

De acuerdo con Navarro Jurado², la educación es concebida, en la época actual, como un proceso en el que existe un interjuego entre la afectividad y la cognición, que busca dotar al individuo de los medios oportunos para que sea capaz de ser autónomo, independiente y libre. Sin embargo, aún no se sabe con rigor de que manera intervienen estos factores afectivos (motivacionales) con los componentes cognitivos, lo que sí está demostrado es la importancia que estos factores poseen en el aprendizaje de diversos tipos de contenido.

En este sentido, Simón Arroyo^{3,4} ha llamado la atención sobre la importancia de la educación como concepto eje en el desarrollo humano, ha concluido que son múltiples las implicaciones que ésta tiene para el desarrollo de actitudes y valores en los individuos, destacando que una acepción de la misma debe abarcar las siguientes situaciones básicas:

- Hace referencia no sólo a una actividad o proceso, representa “la acción y efecto de educar”.
- Es un proceso humano, que supone de algún modo coherencia y libertad.
- Necesariamente está orientada a un fin, tiene una intencionalidad.
- Su propósito supone un perfeccionamiento, mejora, dignificación o beneficio del ser humano.
- Está condicionada por decisiones previas basadas en

un “sistema” de valores relacionado con el sentido y valía del hombre, mundo, sociedad, trascendencia de la vida humana.

- Deberá respetar las exigencias básicas que provienen de la libertad, dignidad y derechos fundamentales de la persona.
- Ya sea que se considere como actividad o como efecto, sólo se comprende plenamente con referencia al bienestar de la persona.

Como puede observarse, la noción actual de educación va más allá del ámbito académico; no se limita a los contenidos tradicionales, ni a la mera transmisión de conocimientos; se amplía hacia el resto de las necesidades del ser humano, lo que involucra las ideas de capacitar y capacitarse para llegar a ser personas críticas, independientes, creativas, comprometidas y leales con los individuos de nuestro entorno.

Por tanto, son numerosos y variados los ámbitos en los que la educación se conduce; en consecuencia, la nueva noción de educación retoma las necesidades e intereses de las personas, su nivel de desarrollo, las diferencias individuales y su relación con el ambiente. Y todo ello es tomado en cuenta para el desarrollo de las acciones educativas. Es así que la salud como una necesidad y derecho fundamental de las personas; cobra vital importancia en el ámbito de la educación. De esta manera, el concepto de educación adquiere una relación significativa con la salud, no sólo en términos de ideas, sino de prácticas y acciones concretas en el cuidado de los integrantes de una sociedad.

LA NUEVA CONCEPCIÓN DE SALUD

El término salud plantea en la actualidad una nueva concepción, en la que ya no es pensada como la ausencia de enfermedad.

De acuerdo con Terris⁵, la salud, “es un estado de bienestar físico, mental y social, con capacidad de funcionamiento y no únicamente la ausencia de afecciones y enfermedades”. Poseer salud sería, entonces, la adición de sentirse bien –bienestar– y poseer la capacidad de funcionar, es decir, poder trabajar, relacionarse, etc.

En la misma línea de pensamiento de Terris, Salleras⁶, trata de forjar un concepto dinámico de salud en los siguientes términos: “Logro del más alto nivel

de bienestar físico, mental y social y de capacidad de funcionamiento que permitan los factores sociales en los que viven inmersos el individuo y la colectividad.”

En las anteriores definiciones, se recupera el papel que poseen los factores sociales como elementos que determinan la salud de los individuos y los grupos que viven en un determinado entorno. Para el año de 1986, la Oficina Regional para Europa de la OMS, en su “Glosario de promoción de la salud”⁷, concibe a la salud no como un estado abstracto, ideal o utópico, sino como: “la capacidad de realizar el propio potencial personal y responder positivamente a los retos del ambiente”.

En estos planteamientos se descarta una definición basada sólo en un estado de equilibrio individual, y se adquiere ya una dimensión social. Así, se reconoce una vida sana como aquella que transcurre en un bienestar integral; de ahí que el proceso de salud-enfermedad sea ahora considerado como un continuo, un proceso dinámico y multidimensional.

Por su parte, la Organización Mundial de la Salud⁸ menciona que el concepto de salud es un derecho humano fundamental, y es precisamente en la Carta de Ottawa que la salud es considerada como un recurso de la vida diaria; y es en este documento donde se señalan como prerequisites para la salud la paz, la presencia de adecuados recursos económicos y alimenticios, el contar con una vivienda digna, un ecosistema estable y un uso sostenible de los recursos. La declaración de estas condiciones manifiesta la estrecha relación entre los aspectos sociales y económicos, el entorno físico y los estilos de vida individuales sobre **la salud**. En el citado documento, también se expone que la promoción de la salud debe ser concebida como el proceso de capacitar a las personas para que aumenten el control sobre su salud y la mejoren. Este concepto fue fortalecido años después en la Conferencia de Yakarta de 1997⁸ (OMS, 1998).

Si se quisiera encontrar una definición más apropiada de la salud podría decirse que: “Es el bien más preciado de la humanidad, la principal riqueza que posee una persona. Tener salud significa sentirse bien, poder realizar la casi totalidad de nuestras actividades cotidianas”⁹(Beltrán y cols. 2006).

En palabras de Frenk¹⁰, “La salud es un punto de

encuentro en el que confluyen lo biológico y lo social, el individuo y la comunidad, lo público y lo privado, el conocimiento y la acción”. Si se aplica el término salud al bienestar de una población puede decirse que la salud de ésta depende de una red multicausal de factores biológicos y sociales. Sobre la importancia del estudio de la salud, Aréchiga y Benítez¹¹ explican que el interés por ella ha sido el germen de empuje para muy variadas manifestaciones de cultura. La indagación sobre el conocimiento de los orígenes de la enfermedad, de su tratamiento y prevención, es fomentada poderosamente, por el afán de todo individuo de disfrutar de una larga y saludable existencia. Por lo tanto, ningún ser humano debe de estar al margen de los beneficios del conocimiento científico, especialmente del que se relaciona con la salud.

Al respecto, Jenkis¹², vocero de la Organización Mundial de la Salud (OMS) menciona que:

El siglo XXI exige una revolución de nueva dimensión, que no se exprese sobre todo a través de la química orgánica, de los mensajeros subcelulares o de la genómica. Por el contrario, esta revolución deberá expresarse a través de las expectativas, objetivos predominantes, acciones y compromisos de las personas, las familias, las comunidades y las naciones. Ningún grupo humano, sea cual sea su grado de protección o privilegio, puede sentirse a salvo e inmune a las epidemias de sufrimiento biopsicosocial que vagan sin control por casi todos los barrios de esta aldea global.

Esta nueva revolución de la salud debe poner los avances más potentes de nuestra base científica de conocimientos al alcance de las personas y lugares para los que puede representar la diferencia entre la vida y la muerte. Sólo entonces podrá apuntar el alba la promesa de la “salud para todos”.

Sin lugar a dudas, la prevención es la estrategia idónea para poder alcanzar tan preciada meta y la educación para la salud; es la herramienta básica de la que pueden echar mano, quiénes se mueven en las universidades e instituciones de educación superior, las organizaciones civiles, las organizaciones gubernamentales y no gubernamentales de servicio a la comunidad.

¿QUÉ ES LA EDUCACIÓN PARA LA SALUD?

Ya se ha mencionado al inicio de este trabajo que son muchas las definiciones que se han dado de la educación para la

salud y en cada propuesta se vislumbran las posiciones teóricas de los profesionales que las han acuñado.

No obstante, Valadez y cols.¹ señalan que la EPS como término genérico ha sido utilizado para describir casi cualquier esfuerzo de otorgar información y conocimientos relacionados al mantenimiento y promoción de la salud, incluyendo en ello elementos tanto formales como informales.

Asimismo, Salleras⁶ menciona **dos grandes etapas** por las cuáles ha atravesado la EPS desde los inicios del siglo XX hasta la actualidad. En la **primera etapa** denominada **clásica**, que inicia a partir del siglo XX y abarca hasta la década de los años setentas, destacan dos enfoques de la EPS:

A) El primero, caracterizado por su carácter informativo y puntual. Las definiciones, surgidas bajo esta orientación, esencialmente hacen referencia a la transmisión de información con una intencionalidad formal; en ellas, los profesionales de la salud son quienes detentan los conocimientos necesarios para el cuidado de la salud de los individuos, y a estos últimos se les otorga un papel pasivo, receptor.

B) El segundo enfoque de esta primera etapa tiene su origen en el interés que despierta el elemento comportamental en la determinación de la salud se da por el surgimiento de estudios emanados de la psicología, la medicina social, la medicina conductual y la psicología de la salud, disciplinas científicas comprometidas en explicar de que manera el comportamiento de los individuos (léase elementos psicosociales) en particular impactan la salud de los mismos. Luego entonces, las concepciones de EPS basadas en esta perspectiva consideran importantes el comportamiento y el estilo de vida como elementos fundamentales en el cuidado y conservación de la salud de las personas, así como en la prevención de enfermedades o situaciones que pongan en riesgo su salud.

La segunda etapa es considerada por Valadez y cols.,¹ como una consecuencia de las limitaciones de los enfoques anteriores y surge con una visión más amplia, más participativa, crítica y emancipadora de las personas en lo que al cuidado y preservación de su salud se refiere enfatizando la influencia de los factores sociales, ambientales y de desigualdad económica con respecto a las

condiciones de salud en que viven los individuos y grupos sociales.

Esta nueva etapa de la EPS se apoya en un modelo de educación popular, utilizando como recursos: 1) La investigación participativa y 2) La organización popular. En suma, puede decirse que esta fase última de la EPS intenta dejar de lado explicaciones eminentemente individualistas o micro, tanto para el esclarecimiento del proceso salud-enfermedad como para las propuestas de acciones educativas con la población. Esto es, se centra en los colectivos, en los grupos, con una perspectiva macro de los problemas de salud-enfermedad.

Y de acuerdo con este enfoque, las prácticas educativas en salud deben centrarse en las personas, en su entorno, permitiendo que ellas mismas determinen de forma activa un desarrollo de su conciencia, mediante el propio descubrimiento respecto a su contexto de vida, en las distintas esferas en las que se desenvuelven.

Pero aún no se da respuesta cabal a ¿qué es la Educación para la Salud?, En principio puede decirse que la EPS, es parte de la salud pública y su quehacer y conceptualización se nutren tanto de las ciencias de la salud como de las ciencias sociales; que ha tenido diversas acepciones de acuerdo con la etapa o periodo de desarrollo de la sociedad y ha respondido a los cambios histórico-sociales que ha sufrido dicha sociedad, como ha sucedido con otras disciplinas científicas.

A continuación se tratan de ubicar algunas de estas definiciones en su momento histórico, destacando sus aportaciones, debilidades y flaquezas frente a las exigencias que en la conservación y cuidado de la salud de sus miembros requieren las sociedades actuales.

Dentro de la primera etapa denominada clásica, se encuentran a inicios del siglo XX, concepciones de la EPS como las siguientes:

En 1926, Wood¹³, señalaba que: “La educación sanitaria consiste en la suma de experiencias que influyen favorablemente sobre los hábitos, actitudes y conocimientos relacionados con la salud del individuo y la comunidad”. En esta definición destaca el papel primordial que se da a las actitudes y hábitos como aspectos interrelacionados con el cuidado de la salud, no obstante es una explicación reduccionista, pues en ella no se da un lugar a las situaciones

histórico-sociales o a los factores económicos, ecológicos, o de otro orden, como elementos que impactan a los individuos o a la comunidad.

No se trata de una simple sumatoria de experiencias de éstos, sino también de las reflexiones, toma de conciencia, análisis que sobre las experiencias vividas extraen las personas y los grupos sociales.

Sobre el desarrollo histórico de la EPS, Videla¹⁴ narra que es en el año de 1954, durante la reunión del Comité de Expertos de Educación Higiénica del Público, cuando comienzan las discusiones sobre el tema de la Educación para la Salud; un resumen y los acuerdos emanados de esa reunión aparecen en el año de 1955 en los Cuadernos Técnicos de la OMS (No. 89).

Sin embargo, no es sino hasta el año de 1978 cuando aparece la declaración de Alma Ata que se instituye propiamente la Educación Sanitaria como tal; en ésta, se promueve la autorresponsabilidad individual y comunitaria.

Para el año de 1981, fecha en que se lleva a cabo la Primera Conferencia Interamericana de Educación para la Salud, en Puerto Rico, se propone la siguiente definición de EPS: “Es un recurso científico y tecnológico que permite, por una parte, identificar las necesidades individuales y grupales en el campo de los conocimientos, las actitudes y las conductas, relacionadas con la salud; y por otra proporciona técnicas y procedimientos para resolver esas necesidades”¹⁵.

En dicha declaración, puede advertirse que el abordaje es esencialmente metodológico o didáctico, combinándose en ella aspectos relacionados con los instrumentos de detección de necesidades individuales o grupales, como con los procedimientos o técnicas para satisfacerlas.

Videla¹⁴ (1991) refiere que durante la 32ª. Reunión del Comité Regional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se acuña la siguiente concepción de la EPS: “La traducción del conocimiento sobre salud en hábitos y comportamientos positivos que tienden a promover la salud, del individuo y la comunidad”. En este concepto, se subraya la importancia de elementos tales como los conocimientos, los hábitos y los comportamientos, en una interacción no muy clara, misma que daría como resultante

la promoción de la salud de las personas y los grupos en un ambiente particular.

Años más tarde, la misma Organización Mundial de la Salud precisaba que se trataba de “cualquier combinación de actividades de información y educación que lleve a una situación en que la gente desee estar sana, sepa alcanzar la salud, haga lo que pueda individual y colectivamente para mantener la salud y busque ayuda cuando lo necesite”¹⁵.

Esta enunciación no es muy precisa con respecto a si la educación para la salud es algo formal, sujeto a reglas como proceso, si es meramente informal o si son el individuo o los grupos los gestores únicos de su salud.

Para fines de la década de los ochentas, la OMS (1988) precisa un poco más esto cuando señala que:

La educación para la salud, comprende las oportunidades de aprendizaje creadas conscientemente que suponen una forma de comunicación destinada a la alfabetización sanitaria, incluida la mejora del conocimiento de la población en relación con la salud y el desarrollo de habilidades personales que conduzcan a la salud individual y de la comunidad⁸.

Como puede estimarse, la educación para la salud como proceso de enseñanza-aprendizaje planificado puede ser aprovechada tanto en los escenarios escolares como en los escenarios familiares; como una herramienta para el tratamiento de temas transversales, de tópicos fundamentales para la preservación y conversación de la salud, tal es el caso de la promoción de hábitos saludables e higiénicos, tan necesarios para la subsistencia humana.

De igual manera, la educación para la salud de acuerdo con Young y Williams atañe a la calidad de vida y a la promoción del bienestar físico, social y mental de los individuos. Incluye no sólo la transmisión de conocimientos sobre lo que es beneficioso y lo que es dañino, sino que también afecta al desarrollo de habilidades que ayuden a las personas a utilizar sus conocimientos eficazmente¹⁶.

Por su parte, Contreri y Díaz¹⁷ mencionan que la EPS puede ser concebida de acuerdo con la orientación que se le dé, de tal manera que puede reconocérsele como **Disciplina**, como **Proceso** o como **Conducta**. Así, al hablar de la EPS como **disciplina**, se hará referencia a los conocimientos y principios que determinan cómo las personas y los grupos humanos pueden tomar conciencia en cuanto a la salud. Al considerarla un **proceso**, se abordará como un acto de

transmisión y fomento del valor salud, que va de quienes tienen la tarea de educar hacia los que son objeto de la acción educativa; en tanto que como conducta la EPS, de acuerdo con estos mismos autores, como **conducta aprendida** se le concibe como la forma en que se comportan y manifiestan las personas hacia la salud y determinan su educación hacia ella.

En el mismo sentido, se da la definición de Sepilli¹⁸, quien dice que la EPS es “Un proceso educativo que tiende a responsabilizar a los individuos y a los grupos en la defensa de la salud propia y en la de los demás. Responsabilizar corresponde a considerar a las personas y a los grupos como únicos causantes de lo que ocurre con su salud dejando de lado los ambientes en que se desenvuelven, su circunstancia histórica social”.

Gavidia¹⁹, quien concibe a la Educación para la Salud como “El conjunto de estrategias de enseñanza-aprendizaje que permite analizar el entorno y posibilitar el aumento de la capacidad de funcionamiento en ese contexto”, destaca la importancia de la actividad pensante y reflexiva de los individuos sobre la toma de decisiones que puedan afectar su salud y bienestar, es decir, la capacidad de las personas de funcionar en un contexto determinado.

Por su parte, Costa y López²⁰ conciben a la EPS como un “Proceso planificado y sistemático de comunicación y de enseñanza-aprendizaje orientado a hacer fácil la adquisición, elección y mantenimiento de las prácticas saludables y hacer difícil las prácticas de riesgo”. Por lo tanto, la EPS, tiene como objeto mejorar la salud de las personas, desde dos perspectivas: a) la preventiva y b) la de promoción de la salud.

Los conceptos incluidos en la EPS tratan de lograr que los individuos hagan elecciones informadas y voluntarias con relación a las prácticas de salud, haciendo referencia a los procesos y experiencias de aprendizaje, con el fin de influir positivamente en la salud.

La EPS desde estas proposiciones, muestra un enfoque educativo vs. un enfoque preventivo. Y el modelo educativo se sustenta en:

- 1) La potenciación del individuo para desarrollarse e influir positivamente en su entorno.
- 2) La capacidad de las personas de tomar decisiones que afectan a sus vidas y a los determinantes ambientales y

personales de salud.

- 3) La adaptación continua de los individuos a las nuevas y cambiantes exigencias del entorno.

Con estas posturas, se plantea la necesidad de dejar atrás el concepto tradicional de **Educación Sanitaria** y pasar al término actual de **Educación para la Salud (EPS)**.

LA SEGUNDA ETAPA DE LA EPS

La **segunda etapa de la EPS**, apoyada en un modelo de educación popular, busca la democratización de la salud, a través de la promoción de la organización popular; se pretende que las personas dejen de ser meros receptores de información o de paliativos engañosos, para que asuman un papel de protagonistas y tomen conciencia de las distintas situaciones que condicionan su salud y la de su comunidad.

De acuerdo con Valadez y cols.¹, se trata de una etapa que surge como una respuesta al descalabro de las primeras nociones, las cuales estaban orientadas sólo al sujeto y a la modificación de sus comportamientos. De la misma manera, se hace énfasis en el reconocimiento e influencia de los elementos sociales, ambientales y de discrepancia económica con relación a las condiciones de salud de las clases sociales.

En síntesis, se propone un enfoque radical político, económico, ecológico o crítico cuyo propósito es disminuir las diferencias sociales ante el proceso de salud-enfermedad.

Para Valadez y cols.¹ “Se considera a la EPS como un recurso que no sólo afecta cuestiones pedagógicas, sino sociales, económicas y políticas que contempla una perspectiva de búsqueda participativa”.

Otra definición que cae dentro de esta perspectiva teórica es la de Preiswerk²¹, quien menciona que la EPS:

Trata de no limitar el proceso educativo en salud a la transmisión de un saber, sino de situarlo en el desarrollo de la conciencia, de ubicarlo en el marco de su propio descubrimiento respecto a su contexto de vida, colocándolo en el espacio de las prácticas de las personas en relación con las distintas esferas en que se desenvuelve su vida²¹.

La democratización de la salud aparece como un objetivo primordial en esta postura; ello implica que el conocimiento en general, y el científico en particular, es el factor que faculta a las personas a cambiar la realidad

y a ejercer el poder, en la medida en que responde a las necesidades de los sujetos para reproducirse. Representa el derecho a disentir entre unos y otros saberes, el derecho a conocerlos y a intervenir en ellos. Por cuanto hace al poder del saber en salud éste se expresa en el marco de los actos que debe realizar una persona (enferma o no) para recuperar o mantener su salud.

En el mismo sentido, Werner y Bower²² mencionan que la educación para la salud de la comunidad es apropiada en tanto que ayuda a los pobres y débiles a ganar más control sobre su salud y su vida. Estos autores son plenos exponentes de la perspectiva popular y participativa de la EPS y señalan entre otros puntos:

- La intención de que el aprendizaje debe estar **centrado en la gente**, para ayudar a los más débiles a hacerse fuertes e independientes.
- Que **la manera en que se enseña algo** es tan importante como **lo que se enseña**.
- Que lo más significativo a la hora de enseñar es: **la atención, el respeto, y el interés mutuo**, como si se tratara de **un amigo**.

Para conseguir una educación para la salud con enfoque participativo, mencionan que el objetivo debe ser: 1) Cambiar a la sociedad para que sirva a las necesidades de la gente; la estrategia, 2) oponerse activamente a la injusticia social, a la desigualdad y a la corrupción y trabajar en todo momento para efectuar cambios básicos; y la intención final de esta perspectiva será: C) liberar a las personas de la opresión, la explotación y la corrupción.

De este enfoque, destacan su carácter humanitario, democrático y solidario, donde se confiere un papel protagónico y activo a los actores de la comunidad, a fin de que lleguen a ser autosuficientes y responsables de su propia salud y de la de su colectivo, luchando por ganarse el respeto a ser tratados como iguales

Se destaca en todo momento que la perspectiva pedagógica utilizada por los educadores de la salud, o promotores de la misma deberá ser la de facilitadores que permitan el diálogo abierto y respetuoso hacia los miembros de la comunidad. La meta final del enfoque es ayudar a las personas a adquirir la comprensión y habilidades necesarias para cambiar las condiciones que causan la pobreza y la mala salud. En suma, la EPS, se orienta a ayudar a las

personas a aprender como cambiar sus circunstancias.

De esta segunda etapa de la EPS, puede mencionarse que aun cuando en los momentos actuales pueda parecer utópica e ideal, esto no le resta relevancia a su propuesta central, puesto que rescata los derechos fundamentales reconocidos a las personas para conseguir y luchar por su propia salud y por la de su comunidad. La Organización Mundial de la Salud, y específicamente en documentos como la **Carta de Ottawa** y la **Conferencia de Yakarta**⁸, enfatiza que la salud debe ser pensada como un asunto de la existencia cotidiana; y es en estos documentos donde se establecen como condiciones para la salud: una coexistencia pacífica, el contar con recursos económicos y alimenticios apropiados (eliminando la pobreza), que las personas tengan una morada digna, un ecosistema estable y un uso sustentable de los recursos.

Aun cuando esta última postura de la segunda etapa muestra características ideales en cuanto a la construcción de una nueva concepción de la EPS, se puede considerar que hoy en día aún se vive un proceso de transición y de aplicación del segundo enfoque de la primera etapa y los inicios de esta segunda etapa más participativa y grupal, ya que no es sólo una disciplina de la salud la que se encuentra involucrada con las acciones y prácticas de salud, son varias entre ellas: la medicina, la psicología, la sociología y otras ciencias sociales que tienen como objeto de estudio el hombre y su relación con el entorno. De tal manera que habrá cambios de actitudes, comportamientos, hábitos, valores, etcétera, que podrán promoverse a nivel grupal, en tanto que otros podrán ser más susceptibles de ser originados y mantenidos a nivel individual.

En resumen, **la salud es un problema de todos**, individuos, grupos sociales, sociedad civil y autoridades gubernamentales, en donde los profesionales de la salud debemos recuperar nuestro compromiso y encargo social.

BENEFICIOS HUMANOS Y ECONÓMICOS DE LA PREVENCIÓN

Puede decirse que la salud es un indicador del bienestar y de la calidad de vida de una comunidad, así como un elemento indispensable para la reproducción de la vida social. ¿Y cómo se encuentra este indicador en nuestro país? México es una nación donde el desarrollo económico muestra

una marcada desigualdad que ha originado un mosaico de condiciones de vida. Al mismo tiempo, confluyen hoy los problemas del desarrollo y el subdesarrollo, de la concentración urbana y la dispersión rural, de la pobreza y la riqueza. Existe un choque entre el pasado y el futuro, y hoy por hoy se plasma un presente contradictorio y complejo y se vislumbra un futuro nada halagador, si las condiciones actuales de salud de la población no se modifican.

Al respecto, Rodríguez²³ mencionaba ya, desde finales de la década de los ochentas, una serie de retos que aún en nuestros días existen. Tres tipos de problemas representan en el momento actual un desafío para la EPS, a saber:

- 1) Problemas de enfermedades antiguas que se han logrado abatir, pero cuyas condiciones de riesgo están aún presentes.
- 2) Enfermedades que han existido y que a pesar de la lucha siguen presentes, y:
- 3) Un tercer grupo de problemas son los padecimientos nuevos, de la época actual, como por ejemplo: el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) que es una pandemia que el mundo actual debe combatir.

Visto de esta manera, la salud de nuestra población depende en términos macro de una red multicausal de factores biológicos y sociales, y desde luego de sus determinantes cruciales, entre los que encontramos el medio ambiente, el tipo de organización social, la estructura económica, el nivel de democracia, el grado de urbanización, las condiciones materiales de existencia, la escolaridad, la nutrición, la fecundidad y los estilos de vida de sus habitantes. (Frenk, 1994). Y en un nivel micro, la salud de los individuos obedece en gran medida a la conducta del hombre, a su comportamiento responsable o irresponsable frente a su entorno, de sus conocimientos, de sus valores, de sus creencias, de sus expectativas, de su estilo de vida como forma de actuar ante su realidad. En este contexto, la nueva concepción de salud plantea nuevas tareas, acciones y estrategias para los educadores en salud.

LOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA EPS

Están orientados primordialmente a capacitar a los individuos para que: 1) puedan definir sus propios

problemas y necesidades, 2) comprendan como pueden enfrentar dichos problemas con sus propios recursos y apoyos externos y 3) promuevan acciones más apropiadas para fomentar una vida sana y el bienestar de la comunidad. Así pues, el objeto de estudio de la EPS se enfoca hacia los comportamientos y estilos de vida de los individuos, de los grupos y de la comunidad.

¿Y QUE SÓN LOS ESTILOS DE VIDA?

Los estilos de vida son constelaciones de comportamientos; luego entonces, las prácticas de salud o de riesgo, no son conductas aisladas, no suceden sin un orden. Son consideradas como el conjunto de comportamientos más o menos organizados, complejos y coherentes, estables y más o menos duraderos, influidos por el ambiente en el que se vive. En suma, los estilos de vida configuran las prácticas de salud y/o riesgo, las conductas protectoras o de riesgo que asumen los individuos en su diario vivir; y esto tiene implicaciones directas sobre las estrategias de cambio que deberá emprender la EPS.

LAS CAUSAS DE MUERTE SON RETOS DE LA EPS

El índice de mortalidad de un país es un indicador valioso para la planificación de acciones de salud. Las causas de muerte son analizadas minuciosamente por los epidemiólogos y los responsables del sector salud de todos los países, con la finalidad de emprender estrategias preventivas que abatan esas causas de muerte; y cuando se piensa en ellas, por lo general, se consideran a:

Los casos de enfermedad cardiaca, de diabetes, de cáncer, en los trastornos hepáticos, en los accidentes de tránsito, o en las personas infectadas por VIH.

No obstante, todos estos factores hacen referencia a los diagnósticos finales. Y surge entonces la pregunta obligada: ¿Cuáles son las causas verdaderas que anteceden a estos resultados funestos? La respuesta muestra que son los factores no genéticos los que incrementan la mortalidad total en países como México, por lo que las verdaderas causas de muerte se relacionan con comportamientos y actitudes que asumen las personas frente a la vida.

Así pues, se descubre que las diez primeras causas “verdaderas” de muerte son, de acuerdo con McGinnis y Foege^{12,24}: el consumo de tabaco, una nutrición insuficiente

o excesiva, el ejercicio aeróbico insuficiente, el consumo excesivo de alcohol, el uso de armas de fuego, la falta de inmunización contra agentes microbianos, la exposición a toxinas y venenos, comportamientos sexuales arriesgados, consumo de drogas ilegales y traumatismos por vehículos automotores.

En conclusión, los mayores riesgos que se oponen a la salud de las personas son los comportamientos, expectativas culturales, sociales e interpersonales.

LAS ESTRATEGIAS EN EDUCACIÓN PARA LA SALUD (EPS)

Hoy en día, se pueden encontrar un sin fin de artículos especializados y proposiciones sobre programas educativos encaminados a la formación en una nutrición apropiada, sobre hábitos saludables, sobre el cuidado y salud del cuerpo, así como la prevención de conductas de riesgo, consumo de sustancias, etcétera. No obstante, en muchos de estos estudios se pone el acento en la transmisión de conocimientos o en la información como elemento fundamental del cambio en los estilos y hábitos de vida, y no se pone cuidado o se da poca importancia al papel de las actitudes y su relación con la adquisición de conductas y comportamientos saludables.

Para el educador en salud, el estudio y la investigación de las actitudes en el proceso educativo son importantes en dos sentidos: primero, con respecto a su propia orientación y comportamiento frente a la población en general; y segundo, en el sentido de servir como apoyo a los ciudadanos, padres, familias y grupos de personas para la resolución de dudas sobre el tema, así como para promover la toma de conciencia sobre la importancia de la formación de actitudes hacia las conductas saludables, desde edades tempranas en las escuelas y comunidades.

Al hablar del papel de las actitudes en el proceso de aprendizaje de comportamientos saludables, algunos autores como Salleras⁶ sugieren que el cambio de actitud, al igual que la información, es un elemento necesario pero no suficiente para que se obtengan estos comportamientos saludables, y subrayan que la actitud sería sólo uno más de los factores que determinan el comportamiento, pero que además, es importante considerar las condiciones situacionales en dicho proceso.

Como estrategias para lograr los propósitos de la educación para la salud, se plantean dos grandes enfoques:

1) Una perspectiva preventiva: capacitando a las personas para evitar los problemas de salud mediante el propio control de las situaciones de riesgo.

2) Y otra perspectiva de promoción de la salud, capacitando a la población para que pueda adoptar formas de vida saludables.

Por otra parte y con relación a los estilos de vida y el papel de las estrategias de educación para la salud, se hace necesario reconocer que el psicólogo de la salud, es un profesional del área de la salud, que puede aportar mucho al terreno de la EPS, tanto en los aspectos relacionados con la prevención como en la promoción de la salud además de su valía en la investigación transdisciplinaria sobre este tópico.

En lo que respecta a las estrategias de educación para la salud, los estudiosos del tema han hecho las siguientes recomendaciones:

- a) Las estrategias deben dirigirse a estilos de vida y no a comportamientos aislados.
- b) Los objetivos de cambio deben ser orientados a los estilos de vida y a los contextos donde se dan.
- c) Es importante motivar a las personas hacia la elección de entornos para vivir mejor, más que a la elección de conductas aisladas, aunque éstas le reporten algún beneficio.
- d) La efectividad de las estrategias dependerá de qué tan complejos y congruentes sean los estilos de vida de las personas.

Por último, es necesario mencionar los factores que obstaculizan la inserción de los programas de EPS en las instituciones de salud o educativas, mismos que podrían ser tomados en cuenta para poder implementar medidas que logren superar dichas barreras. Entre otros elementos encontramos:

1. Falta de presupuestos para desarrollar estas estrategias de intervención.
2. Escasa tradición de la psicología en el campo de la salud.
3. Predominio de los modelos biológicos en la aplicación de los conocimientos científicos.
4. Predominio de estrategias “informativas” más que

formativas.

5. Una especie de inercia que aparece en los sistemas de salud, antes de incorporar a la praxis cualquier tipo de cambio.
6. Escasa presencia del psicólogo en los sistemas de salud, ya sea debatiendo temas teóricos o bien en prácticas relativas al cuidado de la salud y prevención de la enfermedad.
7. Por ello, se recomienda la inserción de los profesionales de la psicología al equipo de salud, que labora no sólo en las instituciones de salud, sino en el ámbito educativo y comunitario.
8. Es necesario que además de saber qué interesa a la población en materia de salud, los psicólogos sepan diseñar acciones encaminadas a cómo lograrlo; además de tener en cuenta que la salud es tributaria del sistema político responsable de definir las prioridades de salud de un país.

LA INVESTIGACIÓN EN EPS. ¿QUÉ ES Y CÓMO REALIZARLA?

Un elemento trascendental del éxito de la EPS es la investigación, proceso que hace referencia al nivel que permite explicar un fenómeno, si quiere saber en qué medida las estrategias de EPS han logrado sus objetivos, o han alcanzado sus fines; ya sea en un nivel micro o en un plano macro; es fundamental la puesta en marcha de una investigación. Ejemplos de este tipo de investigación serían: 1) Evaluar el impacto de un programa o acción; 2) juzgar la eficacia o pertinencia de una estrategia educativa encaminada a producir cambios de comportamientos; o 3) confirmar la eliminación de conductas de riesgo en los individuos.

La ventaja más importante del desarrollo de la investigación en EPS es que a través de ella se puede favorecer la toma de decisiones para proponer cambios en las políticas de salud, con base en datos emanados de estudios científicos sobre la aplicación de programas de salud.

CONCLUSIONES

Con base en lo expuesto a lo largo del presente trabajo podemos llegar a las siguientes conclusiones:

1. Se debe impulsar la investigación en EPS
2. La EPS es una base sustantiva para las acciones de prevención en salud.
3. Investigar sobre las conductas o comportamientos de riesgo que asumen los individuos y colectivos.
4. Explorar los estilos de vida y las condiciones de existencia de las poblaciones.
5. Es imprescindible conocer más sobre los entornos o espacios saludables o los entornos riesgosos.
6. El área de evaluación de programas en EPS es un aspecto descuidado en este campo; por ello se requiere realizar estudios sobre la efectividad, eficacia o valor de los programas educativos en salud, evaluar el diseño e implementación de programas de EPS que puedan resultar más favorables para una población y valorar el papel de los participantes en un programa de EPS.
7. Finalmente, sólo resta proponer el ingrediente principal para llevar a cabo las acciones de EPS: **el elemento humano**. La indagación, la prevención y la promoción de la salud requieren de actores sociales comprometidos, de personas no sólo con una adecuada preparación profesional en el campo de la salud y/o de la educación, requiere de individuos con un alto sentido de responsabilidad con el quehacer máspreciado: el cuidado y protección de la salud de una nación, de un pueblo, de un colectivo.

En EPS se tiene que pasar de la palabra a la acción, ya que se requieren urgentemente medidas o acciones de indagación sobre la salud de los individuos y de los colectivos. Se puede empezar por uno mismo, por la propia familia, por nuestra colonia o barrio, por la ciudad en que vivimos, por el lugar en donde se trabaja. En suma, se requiere de actores para iniciar trabajos colaborativos, transdisciplinarios, donde los profesionales de la educación y de la salud aporten su granito de arena, en favor de la salud de nuestra sociedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Valadez FI, Villaseñor FM, y Alfaro AN. Educación para la Salud: la importancia del concepto. *Revista de Educación y Desarrollo*. Universidad de

- Guadalajara, ene-mar 2004;(1): 1665-3572.
2. Navarro Jurado, A. *La acción educativa: entre la utopía y la realidad. Lección inaugural del Curso Académico 1998-99*. Burgos: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Burgos, 1998.
3. Arroyo Simón, y col. ¿Qué es la educación para la salud? En Perea Quesada, R. (Dir.): *Fundamentos y Justificación de la Educación para la Salud. Curso de Especialización Universitaria en España*. Madrid: UNED-FUE, 1997: 11-14.
4. Perea QR. ¿Qué es la educación para la salud? En R. Perea Q. (Dir.) *Fundamentos y justificación de la educación para la salud. Curso de Especialización Universitaria en España*. Madrid: UNED-FUE 1997: 11-44.
5. Terris M. *La revolución Epidemiológica y la Medicina Social*. México: Siglo XXI Editores, 1980.
6. Salleras L. *Educación Sanitaria. Principios. Métodos. Aplicaciones*. Madrid: Díaz de Santos, S.A. 1990 (2º reimpresión; 1º edición, 1985).
7. Nutbeam D. Health Promotion Glossary. *Health Promotion Journal*, 1986; 1.1, 113-127.
8. Organización Mundial de la Salud. *Promoción de la salud. Glosario*. Ginebra: Autor. 1998.
9. Beltrán F, Martínez G, Saldívar A, Quesada J, y Cruz L. Cuidar a un enfermo ¿pesa? *En La Ciencia y El Hombre*, mayo-agosto, Universidad Veracruzana. 2006; 19(2)
10. Frenk J. *La salud de la población: hacia una nueva salud pública*. México Fondo de Cultura Económica, 1994; 25-26.
11. Aréchiga H. y Benítez L. *Un siglo de ciencias de la salud en México*. México Fondo de Cultura Económica, Biblioteca mexicana, Serie Ciencia y Tecnología, 2000.
12. Jenkis D. *Mejoremos la salud a todas las edades. Un manual para el cambio de comportamiento*. Washintong, D.C. Organización Panamericana de la Salud, 2005.
13. Wood TD. y Gil D. La Educación para la Salud; capítulo 1. En Pascual, L.M. y Ballester R. *La práctica de la Psicología de la salud*. Valencia: Promolibro, 1926.
14. Videla M. *Prevención. Intervención psicológica en salud comunitaria*. Buenos Aires: Ediciones Cinco, 1995.
15. Organización Mundial de la Salud. Nuevos métodos de educación sanitaria en atención primaria de salud: Informe de un comité de Expertos de la OMS. *Serie de Informes técnicos 690: Oficina Regional para Europa*. OMS. Ginebra, 1983.
16. Young I, y Williams T. The Healthy School. Edinburgh, Scottish Health Education Group 1989. En *Educación para la Salud en la Escuela. Conferencia Europea*. San Lorenzo de El Escorial: Ministerio de Educación y Ciencia y Ministerio de Sanidad y Consumo, 1992.
17. Contreri C. y Díaz O. Programas de promoción y educación para la salud en el Estado de Veracruz. *Psicología y Salud*. Centro de Estudios Psicológicos, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., 1988; 25-30.
18. Sepilli A. (1985) *Salute e Sistema Nervoso centrale. Educazione sanitaria e promozione della salute*, 1985; 13 (3).
19. Gavidia V. Consideraciones sobre la Formación Inicial de Profesores en Educación para la Salud. *Didáctica de las CC. Experimentales y Sociales*, 1993; (7) 50-70.
20. Costa M. y López E. Educación para la Salud. Una estrategia para cambiar los estilos de vida. Madrid: Ediciones Pirámide, 1998.
21. Preiswerk M. Educación popular y teología de la liberación. Costa Rica: DEI. 1994; 31-55.
22. Werner D. y Bower B. *Aprendiendo a promover la salud*. Palo Alto, California: Fundación Hesperian, 1993.
23. Rodríguez J. Educación para la Salud en *Psicología y Salud*. Centro de Estudios Psicológicos, Universidad Veracruzana. Xalapa, Ver., 1988; 7-8.
24. McGinnis JM. y Foege WH. Actual causes of death in the United States. *JAMA* 1993; 270: 2207-2212. En Jenkis D. *Mejoremos la salud a todas las edades. Un manual para el cambio de comportamiento*. Washintong, D.C. Organización Panamericana de la Salud, 2005.



COMUNICACIÓN CIENTÍFICA

Instrucciones para los autores

La Revista Médica de la Universidad Veracruzana es el Órgano oficial del Instituto de Ciencias de la Salud, Hospital Escuela y Facultad de Medicina-Xalapa; es un foro abierto a científicos, médicos, investigadores, docentes, estudiantes y otros profesionales de la salud que deseen expresar y compartir experiencias en temas desarrollados por esta comunidad de científicos. Se edita semestralmente e incluye: editoriales, artículos originales, especiales, de revisión bibliográfica, comunicaciones breves, comentarios, cartas al editor, reportes de casos clínicos, reporte de artículos publicados, una sección de historia de la medicina, arte y medicina y un vocabulario inglés-español de términos médicos. Debido a lo multidisciplinario de estos temas, se cubre una amplia gama de actividades médicas, procedimientos de laboratorio y actividades desarrolladas en las facultades y hospitales. Los editoriales sólo se considerarán por invitación.

La aceptación de publicar un trabajo es decisión exclusiva del comité editorial. Los manuscritos deben acompañarse de una carta cediendo los derechos editoriales a la revista, mencionando que no han sido publicados en otras revistas y ninguna publicación parcial o total del material enviado puede ser publicada o empleada en otro sitio sin autorización expresa de la revista. Los artículos en inglés deben ser previamente revisados por un corrector de estilo que tenga experiencia en el campo médico y/o biológico; en caso necesario en la oficina de la Revista se pueden obtener nombre y dirección de algunos expertos.

Toda correspondencia o escrito debe dirigirse a:

Revista Médica de la Universidad Veracruzana

Instituto de Ciencias de la Salud

Av. Dr. Luis Castelazo Ayala s/n

Col. Industrial las Ánimas

C. P. 91190, Xalapa, Veracruz, México

Tel. (228)8418925, fax (228)8418926

Correos electrónicos: revista_medica@uv.mx

rev_meduv@hotmail.com

Todos los manuscritos deberán enviarse en original y dos copias, acompañados de un disquete o CD que contenga la versión original en Microsoft Word, con letra Times New Roman 11, a doble espacio, en papel blanco tamaño carta por una sola cara, y las figuras en archivos JPG.

Cada sección o componente del manuscrito debe iniciar en una nueva página siguiendo la siguiente secuencia: (1) página del título, (2) resumen y palabras clave, (3) texto, (4) agradecimientos, (5) referencias, (6) cuadros (cada uno en una página con su título y pies por separado en otra hoja) y (7) pies de figuras. Todas las páginas deben ir numeradas, incluyendo la página del título, cuadros, figuras y referencias. Deben incluirse los permisos para reproducir material publicado previamente o para ilustraciones que puedan identificarse a alguna persona.

Página del título

El título deberá escribirse en español e inglés. En esta sección debe incluirse los nombres completos de los autores, grados académicos sin abreviaturas, la institución a la que pertenecen y fuentes de apoyo recibido. En la parte inferior debe señalarse nombre, dirección, apartado postal y teléfono, así como correo electrónico del autor responsable, a quien se le enviará cualquier notificación, pruebas de galeras y solicitud de sobretiros.

Resumen y palabras clave

Artículos originales: El resumen y el abstract deben ser menores de 250 palabras y deberán estructurarse con los subtítulos: introducción, objetivos, material y métodos, resultados y conclusiones. Al final debe incluirse una lista de tres a cinco palabras consideradas como clave para la publicación.

Artículo de revisión: El resumen y el abstract deben ser menores de 250 palabras. Al final debe incluirse una lista de tres a cinco palabras consideradas como clave para la publicación.

Texto

Cada parte debe iniciar en una página por separado manteniendo el siguiente orden: introducción, materiales y métodos, ética, resultados, discusión y, cuando sea necesario, conclusiones y recomendaciones. Hacemos un llamado para evitar la jerga exagerada de la especialidad, así como el abuso de las iniciales. Las instrucciones se presentan de acuerdo con el International Committee of Medical Journal Editors que se publicó en el *Ann Intern Med.* 1982; 96 766-71 y en el *Br Med J.* 1877-70, 1982; 284. Los nombres de equipo y fármacos deben hacer referencia a la compañía con su nombre completo. En caso de medicamentos, los nombres genéricos deben ir seguidos del nombre comercial entre paréntesis.

Bibliografía

Las referencias bibliográficas deben numerarse en el orden que fueron citadas en el texto y usar para su identificación números arábigos como superíndices. La lista de referencias también debe ir a doble espacio. Cuando haya más de 4 autores, se escribirá sólo el nombre del primero seguido por: y col. Apegarse a las normas del Index Medicus <http://www.encolombia.com/medicina/infectologia/infectologia4100sup-requisitos3.htm> como es el caso de las abreviaturas de revistas. Las comunicaciones personales y los resultados no publicados deben incorporarse al texto y no como referencias.

Cuadros

Deben contener los resultados más importantes. Sus títulos y pies deben ir en página aparte.

Figuras

Las figuras e ilustraciones deben ir en papel ilustración, papel albanene o equivalente. Las fotografías deben ser impresas en alto contraste, en blanco y negro y ser de tamaño postal (127 x 173 mm). Todas las figuras y fotos deben ir debidamente identificadas en su parte posterior con una etiqueta adherible, no escribir directamente sobre las figuras o fotografías. Toda figura debe ir acompañada de su texto o pie en hoja aparte.

Los artículos aceptados serán sometidos a una revisión editorial que puede incluir, en caso necesario, la condensación del texto, la corrección del estilo y la supresión o adición de cuadros, ilustraciones y anexos, sin modificarse el sentido del artículo.

La aceptación de los artículos será comunicada por escrito a los autores en un periodo no mayor a un mes desde la fecha de recepción. Para ello, deberán indicar claramente la dirección, teléfono, fax, correo electrónico y domicilio donde laboren los autores principales.