



PROGRAMA

**Miércoles 14 de mayo de 2014
19:00 horas**

Sede: Auditorio de la Academia Nacional de Medicina

**Presentación del trabajo de ingreso:
La exposición de un ambiente de luz constante
altera la organización anatómica de la retina y
genera desincronización circadiana en ratas neonatas
Alberto Manuel Ángeles**

**Comentario oficial:
Enrique Soto Eguibar**

**SIMPOSIO:
ESTADO DEL ARTE DEL CONOCIMIENTO EN ENDOCRINOLOGÍA EN 2014
Coordinador: Francisco Javier Gómez Pérez**

**Introducción
Francisco Javier Gómez Pérez**

**Un nuevo tratamiento de la oftalmopatía tiroidea
desarrollado en México
Paloma Almeda Valdés***

**Acromegalia: una nueva clasificación estructural y funcional
Daniel Cuevas Ramos***

**Avances en la genética de la diabetes en latinoamericanos
Carlos Alberto Aguilar Salinas**



Receptores de LDLox y daño endotelial

Francisco Javier Gómez Pérez

Discusión

* Por invitación

Asuntos generales: Lectura del dictamen del Comité de Admisión

Inicia la sesión en punto de las 19:00 hrs. con la presentación del video de Protección Civil. Posteriormente el Dr. Enrique Ruelas presidente de la ANM da la bienvenida a los asistentes y solicita al Dr. Alberto Manuel Ángeles Castellanos que presente su trabajo de ingreso titulado *“Presentación del trabajo de ingreso: La exposición de un ambiente de luz constante altera la organización anatómica de la retina y genera desincronización circadiana en ratas neonatas”*. El Dr. Ángeles da las gracias a la ANM. Comenta que es un trabajo de investigación básica, se refiere a los movimientos de rotación de la tierra que generan una fase de luz y de oscuridad y esta señal entra por la retina de los ojos, al nervio óptico, hipotálamo, núcleo supraquiasmático, que es considerado el reloj circadiano. De allí le da la fase de temporalidad y se proyecta a otros núcleos eferentes e impacta en las hormonas, como melatonina, corticos esteroides, LH, entre otras. Cuando se pierde se llama desincronización, y provoca (en estudios animales) procesos arrítmicos, y de desorganización temporal. Esto se observó en el humano en un gran número de Recién Nacidos hospitalizados en incubadoras que están ante la luz constante. En 20 niños que están en cuidados intensivos lo compararon con otros 20 con un casco cefálico para generar oscuridad, lo que se observó es que los del casco tuvieron mejor tolerancia, mayor peso, y egresaron tempranamente del hospital. Esto lo llevaron de manera experimental y lo hicieron ahora con ratas RN y tomaron tres grupos, uno con luz constante (LL), otro con luz y oscuridad (LO) y otros con solo oscuridad (OO). Lo que observaron fue que los de LO tienen un ritmo y los de LL hay alteraciones en la conducta locomotora. Presenta fotografías microscópicas donde muestra la organización o desorganización celular sobre



todo en los de LL (en la capa de la retina). Muestra que estas alteraciones morfológicas son por una mala información temporal produciendo el evento de desincronización. Concluye que las condiciones constantes de iluminación no son adecuados, por lo que el ritmo LO es vital para una buena adaptación postnatal durante los primeros días del recién nacidos.

Posteriormente el Dr. Enrique Soto Eguibar hace el comentario oficial y menciona el título y todos los autores del estudio. Señala que buscaron conocer la influencia de la luz en el ritmo circadiano, en desarrollo estructural de la retina, locomoción entre otros. Los antecedentes es que eventualmente la luz constante afecta a los RN en terapia intensiva, y que los periodos de LO 12/12 mejora el desarrollo. Repite los resultados presentados por el académico Soto tanto de los experimentos en animales (ratas) como en los humanos detallando las diferencias celulares en las capas de la retina, así como el desarrollo del consumo de alimentos, lo que puede ser un nuevo modelo de obesidad que se deberá investigar en el futuro. Concluye la necesidad de modificar la atención en terapia intensiva de los RN y da sugerencias a los autores para futuras investigaciones. El Dr. Ruelas agradece el comentario y da la bienvenida al académico Ángeles Castellanos.

A continuación da la palabra al Dr. Francisco Javier Gómez Pérez Para que coordine el simposio "*Estado del arte del conocimiento en endocrinología en 2014*". Mencionando que este simposio fue de los programados como parte del programa académico del aniversario de 150 años de la ANM; las sesiones fueron propuestas por el Dr. Carlos Varela sobre el estado del arte para temas clave, y de allí es este simposio que se presenta hoy día. El Dr. Gómez Perez menciona que este tema es de trascendencia en el país como los trabajos que se presentarán. Menciona los ponentes y los temas de sus trabajos.

Inicia la Dra. Paloma Almeda que hablará de "*Un nuevo tratamiento de la oftalmopatía tiroidea desarrollado en México*". Enfatiza que no existía tratamiento para ello, y que por primera vez se ofrece algo efectivo para los que tiene enfermedad de Graves. Comenta que una tercera parte de los enfermos con enfermedad de Graves, tienen manifestaciones leves, y el tratamiento es de medidas de soporte y para hipertiroidismo. Señala el efecto de la bromocriptina y pentoxifilina, el cual se evaluó en enfermedad de Graves que tuviera oftalmopatía leve /moderada con menos de 1 año de evolución, se dio



tratamiento aleatorizados por 12 meses con metimazol, mas bromocriptina y pentoxifilina. Se evaluaron 10 veces en un año. Presenta como fueron las evaluaciones así como los resultados de la aplicación del cuestionario de calidad de vida de estos pacientes. Se estimó el tamaño de muestra de 11 individuos por grupo. De 137 pacientes que llegaron al INSZ, 50 se aleatorizaron y se quedaron con 31 pacientes entre los tres grupos (10, 10 y 9 por grupo). Las características sociodemográficas entre los grupos no fueron diferentes, muestra resultados con cambios significativos para los dos tratamientos probados. Y no así con el tratamiento convencional (metimazol) La actividad de la enfermedad de los tres grupos mejoraron sin diferencias significativas y lo mismo ocurrió en calidad de vida. Concluye que este tratamiento con bromocriptina y pentoxifilina se asoció con disminución significativa de la proptosis acompañada con mejoría en calidad de vida y desarrollo de la enfermedad. Señaló también las limitaciones del estudio como el número de pacientes pequeño, y que se deberá confirmar estas hipótesis.

El siguiente trabajo que se presenta es del Dr. Daniel Cuevas Ramos quien presenta "*Clasificación estructural y funcional de la acromegalia*". Explica lo que es la acromegalia, sus causas y sus efectos principalmente en el hígado y complicaciones a largo plazo. Algunas de estas menciones fueron: deficiencias organizacionales sistémicas, menciona sobre los factores clínicos radiológicos y patológicos y que se utilizan como marcadores pronósticos, como las mujeres tienen mejor respuesta a SRLs y en pacientes jóvenes mayor agresividad; en mayor tamaño del tumor menor resección quirúrgica, si son granulados densamente son con mejor pronóstico como ejemplos de estos marcadores. El objetivo del trabajo fue clasificar a los pacientes con acromegalia utilizando estos criterios clínicos radiológicos e histopatológicos. Lo realizó por análisis de conglomerados, ninguno de los criterios clínicos fue relevante, el de imagen fue el tamaño y la invasión y por los criterios patológicos fue la granulación. Es así que se clasificaron con base en ello en tres grupos donde se diferencian claramente, mostrando un gráfica de análisis discriminante. Señala que el 50% del grupo 1 tubo granulación densa en microadenomas con o sin invasión y mejor pronóstico. El tipo dos fue granulación densa o dispersa, macroadenomas sin invasión y pronóstico intermedio y el grupo 3 fue de granulación dispersa, macroadenomas, invasión positiva y peor pronóstico. El análisis estadístico muestra las diferencias significativas entre los tres grupos así como la diferencia en años con la enfermedad controlada, siendo mayor



para el grupo 1 en comparación con los otros dos. Muestra una gráfica con respecto al tratamiento, donde los tipo 1 tuvieron de 1 a 3 modalidades de tratamiento, mientras que el tipo 3 necesito de 1 a 7 modalidades siendo la diferencia significativa. Muestra los parámetros de histoquímica y los más relevantes son la de proteína p21 y receptores SSTR2, donde se ven diferencias entre el tipo 1 y 3. Las imágenes inmuno histoquímicas donde también se ven estas diferencias entre el 1 y 3 de ambas proteínas mencionadas. La clasificación también les dio idea de una forma de estructura del adenoma y presenta gráficas de cómo podrían ser de acuerdo a los tipos y las estructuras que puede invadir. Como el tipo 1 es de imagen cóncava y el tipo 3 se extendió a varios lados. Concluye que estos tres tipos de acromegalia identifican a pacientes con diferencias estructurales y funcionales que determinan la agresividad de la enfermedad y su desenlace y que puede ser útil en la práctica diaria.

El siguiente trabajo de “*Avances en la genética de la diabetes en latinoamericanos*” es presentado por el Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas. Muestra las diferencias en los alelos de susceptibilidad, en desequilibrio de ligamentos, prevalencia de fenotipos entre otras razones para llevar a cabo estos estudios. Comenta sobre la historia de las poblaciones merindias y las enfermedades metabólicas, señalando que hay momentos importantes como de hambrunas y balances calóricos positivos crónicos. Menciona que varios han participado en estos estudios donde se ha demostrado que hay olas migratorias para poblar América, la primera viaje a través de la costa oeste las otras dos llegaron por mar. Esta contribución ha sido reconocida, y muestra como ejemplo publicaciones al respecto donde estas variaciones genéticas tienen un riesgo mayor para la diabetes tipo 2 en población mestiza mexicana. Resalta dos estudios recientes, que es el SIGMA que identifica un genoma nuevo asociado con este tipo de diabetes tipo 2 en más de 10,000 pacientes. Mostrando las asociaciones más importantes como son el SLC16A11 con OR de 1,28 entre otros resultados como el TCF7L2 con OR de 1.42 y también en HNF1 alfa hasta de 3.6 de OR. El SLC16A11 es un nuevo mecanismo involucrado en la fisiopatología de la diabetes y origen de las variantes de riesgo genoma de Neanderthal. Habla sobre el árbol filogenético de los transportadores SLC16 y como actúan y en dónde. Otro estudio es la contribución del genoma de Neanderthal al genoma humano cuyos ancestros llevan a la evolución del catabolismo de lípidos y los procesos biológicos. En



los últimos meses han demostrado que varias regiones son factores de susceptibilidad para enfermedades autoinmunes. Presenta un trabajo sobre la incorporación del genoma en la arquitectura de la diabetes tipo 2 de susceptibles y que ahora la población latinoamericana esta incorporada en estos genomas, de variantes de nuevos lípidos. Concluye que existen variantes asociadas a la diabetes en la población mestiza cuya frecuencia es distinta a la informada en otros grupos étnicos; sobre la identificación de la participación de SLC16A11 abre una línea nueva de investigación de la fisiopatología de la diabetes, que los estudios realizados (como SIGMA) permite la incorporación de la información de nuestra población en los consorcios más productivos en el estudio de la enfermedad y la transferencia de tecnología y personal altamente calificado

A continuación el Dr. Francisco Javier Gómez Pérez presenta el tema de “*Receptores de LDLox y daño endotelial*”. Comenta que y presenta esquemas clásicos de la resistencia a la insulina en el adipocito, musculo intestino e hígado y su efecto y cambios en los lípidos, la presencia de resistencia a la insulina las lipoproteínas de alta densidad, así como las partículas de HDL y su función antioxidante, también a la asociación de captación aumentada de los receptores de macrófagos y célula endotelial donde se detectó el receptor LOX-1 el cual ya se le conoce los aminoácidos que tienen en algunas porciones, que se han realizado modelos de ellos, habla que este tiene una participación importante en aterosclerosis diabetes, hipertensión, isquemia, repercusión en que celular actúa. También señala sobre los múltiples factores que inducen la producción de estos receptores. Como la demostración del aumento de glucosa y ácidos grasos saturados estimulan estos receptores. Y el efecto en las células endoteliales, mencionando detalladamente ellos. Explica que este receptor es que aumenta el O^2 en el estrés oxidativo y disfunción de las células endoteliales, mostrando sus efectos como es en el sistema RS en la formación de Ang1 y AngII y explica detalladamente como es este sistema. Muestra donde actúa esta partícula en un receptor conocido como MAS cuyas funciones son reconocidas recientemente, presenta en los órganos donde participa el receptor MAS, y también su efecto en la angiotensina II en los monocitos, macrófagos y su contribución al proceso de aterosclerosis y su participación en la patogenia de la nefropatía diabética. Uno de los efectos del metabolito angiotensina es el bloquear el receptor LOX 1. Presenta estudios donde se ve este efecto, que la angiotensina 1 disminuye la albuminuria, la glucosa y



triglicéridos, la expansión mesangial, el estrés oxidativo renal, y el aumento del tamaño renal. Concluye que la resistencia a la insulina se asocia con aumento de la lipogénesis *de novo* en hígado con aumento de VLDL1 y de sdLDL, que las sdLDL se oxidan más fácilmente y dan origen a oxLDL que aumentan en la circulación sobre todo en el periodo post prandial; que las oxLDL tienen múltiples efectos, con receptores principalmente en macrófagos y células endoteliales (LOX-1), desencadenan fenómenos inflamatorios con producción de citocinas en los macrófagos. En las células endoteliales aumentan el estrés oxidativo, inflamación, disfunción endotelial y apoptosis, con importantes efectos en el riesgo cardiovascular. El estudio del sistema RAS ha revelado una mayor influencia del mismo en múltiples procesos biológicos que se han identificado nuevas vías metabólicas en RAS, incluyendo la formación de Angiotensina-(1-7) y la influencia de sus componentes en diversos procesos patológicos. La asociado a la angiotensina II con resistencia a la insulina; se ha descrito un efecto favorecedor de LOX-1 y una participación en el desarrollo de la nefropatía y en la retinopatía diabéticas. La Angiotensina-(1-7) ha mostrado efectos benéficos impresionantes tanto en la resistencia a la insulina, mejoría en la síntesis de insulina y disminución de triglicéridos. Que la Ang-(1-7) disminuye LOX-1 bloqueando los efectos que tiene su estimulación, incluyendo la interacción de LOX-1 con oxLDL y que en un reciente estudio se demuestra un efecto favorable de Ang-(1-7) en la nefropatía diabética, que se espera sea similar a nivel de hígado, retina y de estructuras nerviosas.

Inicia la sesión de comentarios, discusión y preguntas, donde el Dr. Adrián Rojas pregunta sobre los tratamientos para el exoftalmos y habla sobre el problema de las proptosis por el riesgo de la visión. Señala que el tratamiento presentado combinado entre quirúrgico y médico y pregunta si saben algo al respecto. Responde el Dr. Gómez que no lo hizo con oftalmopatía grave y no descarta que se utilice estos tratamientos en casos más severos. La Dra. Almeda comenta que no son candidatos a ello y que deben tener un abordaje diferente. El Dr. Miguel Cruz pregunta sobre la parte genética del mexicano y pregunta cuál es la perspectiva y hacia donde va. El Dr. Aguilar responde que hay muchas líneas de desarrollar, desde clasificaciones terapéuticas hasta sus efectos y otras opciones. Hablan sobre las nuevas señales antes de la migración y pregunta cómo se debe ver esta genética actualmente. La respuesta es específica sobre algunos alelos que existen en la población y que



no se puede dar una respuesta concluyente. Un participante comenta que todos los temas expuestos y lo contrasta con la obesidad y lo que se está haciendo al respecto. El Dr. Graue felicita el simposio y pregunta como miden el exoftalmos, y comenta sobre la mejoría en apariencia. La Dra. Almeda contesta que fue medida de forma estandarizada como usualmente se realiza y la estandarización de los evaluadores con coeficientes de concordancia y también explica el cuestionario de medir la calidad de vida como lo menciono durante su presentación y que la parte de medida oftalmológica no es fácil de estandarizar, y sugiere como hacer la medida en parpado superior y cornea. También el Dr. Graue pregunta lo del genoma de Nerdenthal y de donde salió y la respuesta es que fue una coincidencia y que identificaron restos al respecto. La Dra. Sarti comenta sobre el trabajo de la Dra. Almeda sobre el tamaño de muestra que es demasiado pequeño para dar conclusiones y que debería ser al menos de límite central con 30 para cada grupo.

Posteriormente el Académico Dr. Francisco Javier Gómez agradece a los ponentes su participación así como al vicepresidente de la ANM y sede la palabra al Dr. Enrique Ruelas quien a su vez da la palabra al Dr. Javier Mancilla Secretario General de la Academia Nacional de Medicina procede a leer el dictamen del comité de admisión de los aspirantes aceptados como académicos numerarios, y socios titulares. Dicho listado se encuentra actualmente en la página oficial web de la Academia Nacional de Medicina. El Dr. Enrique Ruelas agradece a los ponentes por su participación a este simposio al coordinador del mismo y da por concluida la sesión a las 20:30 hrs.

Atentamente:

Dra. Elsa Sarti.
Secretaria Adjunta de la ANM.

"La crianza y buen comedimiento más honra al que lo hace que no al que se hace". Fray Antonio de Guevara (1480?-1545) político y moralista español.