



Gaceta Médica de México

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

Volumen 149 - N.º 6

| Noviembre - Diciembre 2013

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Incluida en/Indexed in: Index Medicus de la NLM, EUA; Medline de Medlars NLM, EUA; Biologica Abstracts, EUA; IMLA, Bireme-OPS, Brasil; Lilacs, Bireme-OPS, Brasil; Excerpta Medica, Excerpta Medica Foundation, Holanda; Artemisa, Cenids-SSA, México; Periódica, CICH-UNAM, México; Bibliomexsalud, CICH-IMSS-UNAM, México; Journal Citation Reports (JCR), EUA

EDITOR / EDITOR IN CHIEF

Alberto Lifshitz

COEDITORS / ASSOCIATE EDITORS

José Halabe
Manuel Ramiro H.

EDITORES EMÉRITOS / HONORARY EDITORS

Luis Benítez Bribiesca
Silvestre Frenk

ASISTENTE EDITORIAL / EDITORIAL ASSISTANT

Ma. Carmen Porragas de la C.

CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Emilio García Procel
Pablo A. Kuri Morales

Juan Pedro Laclette
Alejandro Mohar Betancourt
José Narro Robles

Manuel H. Ruiz de Chávez
Julio Sotelo

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

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

EDITORES DE SECCIÓN / SECTION EDITORS

Salud y Derecho

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

Biología Molecular y Medicina

Fabio Salamanca Gómez

Ejercicios Clínico-Patológicos

Jesús Aguirre-García
Manuel de la Lata-Romero
Juan Urrusti-Sanz

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C. / NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE OF MEXICO
MESA DIRECTIVA 2013-2014 / BOARD OF DIRECTORS 2013-2014

PRESIDENTE / PRESIDENT

Enrique Ruelas Barajas

VICEPRESIDENTE / VICE-PRESIDENT

Enrique Graue Wiechers

SECRETARIO GENERAL / GENERAL SECRETARY

Javier Mancilla Ramírez

TESORERO / TREASURER

Germán Fajardo Dolci

SECRETARIO ADJUNTO / ASSISTANT SECRETARY

Elsa Sartí

Gaceta Médica de México, órgano oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C., es uno de los medios de difusión científica de la Corporación. Todo el material científico publicado en Gaceta queda protegido por derechos de autor. Gaceta Médica de México no es responsable de la información y opiniones de los autores. Toda correspondencia deberá ser dirigida al Editor, Dr. Alberto Lifshitz, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque «B», Avenida Cuauhtémoc N.º 330, México, D.F., C.P. 06725, México.

Precio de suscripción (6 números) \$ 450.00; US \$ 100.00 extranjeros particulares; US \$ 150.00 instituciones extranjeras. Estudiantes con credencial escolar actualizada, 50% de descuento. Las remesas deberán hacerse a nombre de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C. y enviadas a la Oficina Editorial. Toda correspondencia con asuntos editoriales deberá ser dirigida a la Oficina Editorial. Certificado de Licitud de Título N.º 864; Certificado de Licitud de Contenido N.º 509, expedidos por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas. Tiraje de 2,000 ejemplares. Publicación autorizada como correspondencia de 2.ª clase por la Dirección General de Correos, con fecha de 6 de febrero de 1981. Registro DGC 0010181. Características 228421122. Tel. 5578 2044, Fax. 5578 4271.

© 2013 GACETA MÉDICA DE MÉXICO

© 2013 de la presente edición P. Permanyer

Publicación bimestral elaborada por la Oficina Editorial de Gaceta Médica de México.

Gaceta Médica de México is the official journal of the Academia Nacional de Medicina de México, A.C. (National Academy of Medicine of Mexico). The scientific material published in Gaceta is protected by copyright. Gaceta Médica de México does not hold itself responsibility for any statements made by its contributors. Mail should be sent to the Editor, Dr. Alberto Lifshitz, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque «B», Avenida Cuauhtémoc No. 330, México, D.F., C.P. 06725, México.

Yearly subscriptions (six numbers): Mex. Cy. \$450.00; foreign subscribers U.S. Cy. \$ 100.00; foreign institutions U.S. Cy. \$ 150.00. Subscription fees (checks only) should be payable to Academia Nacional de Medicina A.C. and sent to the Editorial Office. Degree Legality Certification Number 864 Certification Legality Contents Number 509, Issued by the Evaluating Commission of Publications and Illustrated Journals. Edition of 2,000 copies. Authorized as a second class mail by the Dirección General de Correos (General Post Office) in February 6, 1981. Register DGC 00101, Characteristics 228421122. Tel. 5578 2044, Fax 5578 4271.

© 2013 GACETA MÉDICA DE MÉXICO

© 2013 current edition P. Permanyer

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



PERMANYER MÉXICO

www.permanyer.com

© 2013 P. Permanyer



www.permanyer.com

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

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

Edición impresa en México
mexico@permanyer.com

ISSN: 0016-3813

Ref.: 1146AX136



Impreso en papel totalmente libre de cloro



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

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo. La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevarsen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.



Gaceta Médica de México

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

Volumen 149 - N.º 6

| Noviembre - Diciembre 2013

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Contenido

Editorial

- Enseñanza de la medicina. El reto educativo de los nativos digitales** 597
Alberto Lifshitz, José Halabe y Manuel Ramiro H.

Artículos Originales

- Factores que predicen depresión en estudiantes de medicina** 598
José Benjamín Guerrero López, Gerardo Heinze Martín, Silvia Ortiz de León, Jacqueline Cortés Morelos, Virginia Barragán Pérez y Mónica Flores-Ramos
- Alteraciones electroencefalográficas y del neurodesarrollo en niños portadores de cardiopatías congénitas severas. Estudio preliminar** 605
Francisco J. Esquivel-Hernández, F. Bernardo Pliego-Rivero, Gustavo G. Mendieta-Alcántara, Josefina Ricardo-Garcell y Gloria A. Otero-Ojeda
- La aplicación temprana de analgesia no detiene el trabajo de parto en mujeres primigestas** 613
Marcela Amparo Osuna-Zazueta, Francisco Javier Jaime-Alejo e Iván Pérez-Neri
- Incidencia de las cardiopatías congénitas y los factores asociados a la letalidad en niños nacidos en dos hospitales del Estado de México** 617
Gustavo Gabriel Mendieta-Alcántara, Elia Santiago-Alcántara, Hugo Mendieta-Zerón, Ramsés Dorantes-Piña, Gabriela Ortiz de Zárate-Alarcón y Gloria A. Otero-Ojeda
- Retinopatía que amenaza la visión en pacientes diabéticos no referidos al oftalmólogo** 624
Yoloxochilth Ávila Alcaraz y Virgilio Lima Gómez

Artículos de Revisión

- Mecanismos de supresión de las células T reguladoras (Treg)** 630
Juan Manuel Guzmán-Flores y Diana Patricia Portales-Pérez
- Diferenciación neuroendocrina en adenocarcinoma de próstata** 639
Lázaro Ramírez-Balderrama, Sergio López-Briones, Leonel Daza-Benítez, Maciste H. Macías, Teresa López-Gaytán y Victoriano Pérez-Vázquez
- Inhibidores de cinasas de tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC)** 646
Sócrates Avilés-Vázquez, Antonieta Chávez-González y Héctor Mayani
- Participación de las metaloproteinasas de matriz en el síndrome isquémico coronario agudo (SICA)** 655
Nonanzit Pérez-Hernández, Cynthia Ibanes-Gutiérrez, Gilberto Vargas-Alarcón, Nancy Martínez-Rodríguez, Irma Eloísa Monroy-Muñoz, Benjamín Valente-Acosta, Óscar Pérez-Méndez, Roxana Barrera-Ramírez, Teresa Juárez-Cedillo y José Manuel Rodríguez Pérez

Casos Clínicos

- Hiperaldosteronismo primario (HAP) por hiperplasia suprarrenal unilateral (HSU). Reporte de dos casos** 668
Aldo Ferreira-Hermosillo, Álex Francisco Hernández-Martínez, Irma Hernández-García y Mario Molina-Ayala
- Carcinoma epidermoide orofaríngeo metastásico en ganglios linfáticos cervicales asociado a los subtipos 16 y 45 del virus del papiloma humano (VPH). Estudio clínico, morfológico y molecular de dos casos** 673
Danny Soria-Céspedes, Guadalupe Canchola Aguilar, César Octavio Lara-Torres, Juan Felipe Sánchez-Marle, Roberto Enrique Hernández-Peña y Carlos Ortiz-Hidalgo

Biología Molecular y Medicina

- Gerontología molecular: hacia un envejecimiento saludable** 680
Jorge Iván Castillo-Quan y Kerri J. Kinghorn

Salud y Derecho

- Análisis Constitucional de la Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998, Para el Manejo Integral de la Obesidad** 686
José Ramón Cossío Díaz

- Instrucciones para los Autores** 691

- Índice Global del Volumen 149** 693



Gaceta Médica de México

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

Volume 149 - No. 6

| November - December 2013

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Content

Editorial

- Medical teaching. The challenge of digital natives in education** 597
Alberto Lifshitz, José Halabe and Manuel Ramiro H.

Original Articles

- Factors that predict depression in medical students** 598
José Benjamín Guerrero López, Gerardo Heinze Martín, Silvia Ortiz de León, Jacqueline Cortés Morelos, Virginia Barragán Pérez and Mónica Flores-Ramos
- Electroencephalographic and neurodevelopmental disorders in toddlers with severe congenital heart diseases. Preliminary study** 605
Francisco J. Esquivel-Hernández, F. Bernardo Pliego-Rivero, Gustavo G. Mendieta-Alcántara, Josefina Ricardo-Garcell and Gloria A. Otero-Ojeda
- Early analgesia does not block labor in first pregnancies** 613
Marcela Amparo Osuna-Zazueta, Francisco Javier Jaime-Alejo and Iván Pérez-Neri
- Incidence of congenital heart disease and factors associated with mortality in children born in two Hospitals in the State of Mexico** 617
Gustavo Gabriel Mendieta-Alcántara, Elia Santiago-Alcántara, Hugo Mendieta-Zerón, Ramsés Dorantes-Piña, Gabriela Ortiz de Zárate-Alarcón and Gloria A. Otero-Ojeda
- Vision-threatening retinopathy in diabetics not referred to an ophthalmologist** 624
Yoloxochilth Ávila Alcaraz and Virgilio Lima Gómez

Review Articles

- Mechanisms of suppression of regulatory T-cells (Treg)** 630
Juan Manuel Guzmán-Flores and Diana Patricia Portales-Pérez
- Neuroendocrine differentiation in prostate adenocarcinoma** 639
Lázaro Ramírez-Balderama, Sergio López-Briones, Leonel Daza-Benítez, Maciste H. Macías, Teresa López-Gaytán and Victoriano Pérez-Vázquez
- Tyrosine kinase inhibitors (TKI): a new revolution in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML)** 646
Sócrates Avilés-Vázquez, Antonieta Chávez-González and Héctor Mayani
- Involvement of matrix metalloproteinases in acute coronary syndrome (ACS)** 655
Nonanzit Pérez-Hernández, Cyntia Ibanes-Gutiérrez, Gilberto Vargas-Alarcón, Nancy Martínez-Rodríguez, Irma Eloísa Monroy-Muñoz, Benjamín Valente-Acosta, Óscar Pérez-Méndez, Roxana Barrera-Ramírez, Teresa Juárez-Cedillo and José Manuel Rodríguez Pérez

Clinical Cases

- Primary hyperaldosteronism by unilateral adrenal hyperplasia: a report of two cases** 668
Aldo Ferreira-Hermosillo, Alex Francisco Hernández-Martínez, Irma Hernández-García and Mario Molina-Ayala
- Metastatic oropharyngeal squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes associated to HPV infection type 16 and 45; clinical, morphological and molecular study of two cases** 673
Danny Soria-Céspedes, Guadalupe Canchola Aguilar, César Octavio Lara-Torres, Juan Felipe Sánchez-Marle, Roberto Enrique Hernández-Peña and Carlos Ortiz-Hidalgo

Molecular Biology and Medicine

- Molecular gerontology: towards healthy aging** 680
Jorge Iván Castillo-Quan and Kerri J. Kinghorn

Health and Law

- Constitutional Analysis of Mexican Official Norm NOM-174-SSA1-1998 For the Handling of Obesity** 686
José Ramón Cossío Díaz

Instructions to Authors

- Global Index for Volum 149** 691

- Global Index for Volum 149** 693

Enseñanza de la medicina. El reto educativo de los nativos digitales

Alberto Lifshitz^{1*}, José Halabe² y Manuel Ramiro H.²

¹Editor; ²Editor asociado

La enseñanza de la medicina plantea muchos retos, que tienen que ver con la complejidad de los contenidos, la falta de vocación auténtica de los estudiantes, el impacto emocional que significa confrontar la enfermedad, el sufrimiento y la muerte, la capacidad de los maestros para comunicarse con los alumnos, etc. Hoy se ha puesto en evidencia un reto adicional, relacionado con la brecha generacional existente entre profesores y alumnos, y que, por tal razón, tendrá que ser transitorio: los alumnos son nativos digitales y los profesores, inmigrantes en este mundo tecnológico dominante. Los métodos tradicionales utilizados durante años por los maestros no parecen ser eficaces, así que, como siempre, serán los docentes los que tengan que ver cómo adaptarse a este espécimen de alumno. La brecha generacional se manifiesta cuando los profesores dicen que los alumnos de ahora no son como los de antes y cuando los alumnos sienten que tienen que confirmar en internet las afirmaciones de sus maestros.

Los nativos digitales son los que han nacido y crecido con la tecnología moderna de las telecomunicaciones, para los cuales son totalmente cotidianos el teléfono móvil, internet, los videojuegos; los inmigrantes, con mucho esfuerzo, están tratando de comprender y utilizar dicha tecnología, no siempre con éxito, frecuentemente

juzgados como ridículos por sus alumnos, que no pueden entender que sus maestros solo utilicen el teléfono celular para la función acostumbrada de hacer llamadas.

Los alumnos de hoy tienen la capacidad de realizar simultáneamente varias actividades, lo cual va en contra de la imagen tradicional del estudiante, concentrado en su tarea. En efecto, pueden escuchar música, atender imágenes en la pantalla, contestar mensajes e incluso participar en una conversación, todo al mismo tiempo. Tienen una capacidad de manejar eficientemente los artefactos de la que sus profesores carecen. Utilizan nuevos lenguajes, sumarios y crípticos, en cuya convención tampoco suelen encontrarse sus maestros. Menosprecian la memoria humana –ya de suyo desprestigiada en el discurso educativo contemporáneo–, dado que todo está en su computadora, y solo hay que saberlo buscar: «¡Para qué me lo aprendo si está en Google!». Realizan sus trabajos bajo la cultura del «copiar y pegar» (*copy and paste*).

¿Cómo se puede abordar pedagógicamente a estos estudiantes? No tenemos la respuesta, pero sin duda un primer paso sería tratar de entenderlos, y no exigir que sean como los alumnos de siempre: obedientes, pasivos, acríticos, ordenados, disciplinados, reverentes y memoriosos.

Correspondencia:

*Alberto Lifshitz

Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Bloque B, Avda. Cuauhtémoc, 330

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

E-mail: alifshitzg@yahoo.com

Factores que predicen depresión en estudiantes de medicina

José Benjamín Guerrero López¹, Gerardo Heinze Martin¹, Silvia Ortiz de León¹, Jacqueline Cortés Morelos¹, Virginia Barragán Pérez¹ y Mónica Flores-Ramos^{2*}

¹Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México, D.F.; ²Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México, D.F.

Resumen

Introducción: Existe una alta prevalencia de síntomas depresivos en estudiantes de medicina que se han relacionado con factores sociodemográficos y académicos. **Objetivo:** Identificar los factores que predicen la presencia de síntomas depresivos de acuerdo con la escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) en estudiantes de primer año de medicina. **Material y métodos:** Se evaluó a 517 alumnos que cursaban el primer año de la carrera de medicina con los siguientes instrumentos: CES-D, inventario de estado y rasgo ansioso (STAI) y listado de factores estresantes. Se realizó un análisis de regresión lineal para detectar las variables que predicen altas puntuaciones en la CES-D. **Resultados:** Encontramos que la presencia de síntomas ansiosos y depresivos, así como de factores estresantes, fue significativamente más frecuente en mujeres que en hombres. Los factores que predijeron depresión fueron la ansiedad de estado, los factores estresantes y el nivel socioeconómico bajo. **Conclusiones:** Es importante implementar medidas de apoyo a estudiantes que cursen con ansiedad, que sean de medio socioeconómico bajo y que presenten factores estresantes.

PALABRAS CLAVE: Estudiantes de medicina. Ansiedad. Depresión. Factores estresantes.

Abstract

Introduction: High prevalence of depression and anxiety symptoms has been observed in medical students. **Objective:** To identify predictors of depressive symptoms according to CES-D in students during their first year of medical education. **Methods:** We evaluated 517 students in their first year of medical education with the following instruments: Centers for Epidemiology Studies for Depression Scale, State-Trait anxiety inventory, and stressors list. A linear regression analysis was carried out to evaluate variables predicting high CES-D scores. **Results:** We observed that anxiety and depressive symptoms were more frequent in women, as well as stressors. Predictors of depression were state of anxiety, stressors, and low socioeconomic level. **Conclusions:** It is important to implement support measures for students who live with stress factors, suffering anxiety, or with a low socioeconomic level. (Gac Med Mex. 2013;149:598-604)

Corresponding autor: Mónica Flores-Ramos, flores_ramos@hotmail.com

KEY WORDS: Medical student. Anxiety. Depression. Stressor.

Introducción

La presencia de síntomas depresivos y ansiosos en los estudiantes de medicina es un fenómeno que se

ha observado en una serie de estudios llevados a cabo en diferentes países del mundo. Se sabe que los estudiantes de medicina tienen con mayor frecuencia síntomas depresivos (12.9%) en comparación con la población general, siendo estos síntomas más comunes en las mujeres que en los hombres (16.1 vs 8.1%)¹. La prevalencia de depresión que ha sido reportada entre los estudiantes de medicina va desde un 2 hasta

Correspondencia:

*Mónica Flores-Ramos

Soledad, 25-2

Col. Florida, C.P. 01030, México, D.F.

E-mail: flores_ramos@hotmail.com

Fecha de recepción: 14-04-2013

Fecha de aceptación: 25-10-2013

un 35%² y se piensa que los factores estresantes que acompañan a la carrera de medicina, como la falta de sueño, pacientes difíciles o cargas importantes de trabajo, son un factor de riesgo para sufrir depresión o ansiedad³. Los estudiantes de medicina muestran síntomas similares a los de la población general en el momento de iniciar sus estudios de medicina; sin embargo, el estrés percibido durante la carrera conlleva un malestar emocional crónico o sostenido, no puramente episódico⁴.

En México, un estudio realizado por Díaz, et al.⁵ reveló que el 24.4% de los alumnos de primer ingreso de la licenciatura de la UNAM padecían algún trastorno psiquiátrico. Por su parte, Fouilloux⁶ evaluó los probables casos de trastornos mentales en alumnos de los primeros años de la Facultad de Medicina y encontró que el 10.5% de los alumnos sufrían algún tipo de trastorno mental. Los síntomas más frecuentemente reportados por los alumnos fueron disminución de la concentración, estado de ánimo depresivo y ansiedad.

Por otro lado, López Bárcena, et al.⁷ evaluaron a 1,848 alumnos con el examen médico automatizado (EMA) y compararon los condicionantes de salud de acuerdo con este instrumento y el rendimiento escolar en dos generaciones y en dos tipos de estudiantes: el grupo tradicional y el de núcleos de calidad educativa (NUCE), que son estudiantes de alto nivel. El estudio reportó que, entre los repetidores del grupo tradicional, se observaban niveles significativamente mayores de depresión, ansiedad, ideación e intento suicida, embarazo previo, relaciones personales deficientes, escuela de procedencia pública, percepción económica baja, escolaridad de los padres menor a bachillerato y tiempo prolongado de traslado. Además, entre los repetidores NUCE se observaron más factores protectores. Un estudio similar, llevado a cabo por Heinze, et al.⁸, encontró que entre los repetidores existía mayor gravedad en la sintomatología psiquiátrica que en los grupos NUCE. La sintomatología que presentaron ambos grupos fue obsesión-compulsión, depresión y ansiedad. También hubo diferencias en las siguientes sintomatologías: fobia, sensibilidad interpersonal, somatización, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo y psicoticismo. Este estudio además llevó a cabo una evaluación de la personalidad de los alumnos y encontró que los alumnos repetidores tenían mayores rasgos de personalidad de neuroticismo y de poca apertura que los grupos NUCE, que mostraron mayores rasgos de extroversión, mayor empatía y diligencia.

Otra entidad que debemos evaluar en los estudiantes de medicina es el estrés, ya que se ha observado

una alta prevalencia de este entre los estudiantes⁹ y generalmente se relaciona con problemas académicos. En un estudio en el que participaron 238 alumnos de primero, segundo y tercer grado de la carrera de medicina se observó que el 73% de ellos percibían estrés y que este era más frecuente en el segundo y el tercer año de la carrera. No influyeron en la presencia de estrés variables como el sexo, el tiempo que tardaban en llegar a la escuela, el lugar donde vivían u otras condiciones; sin embargo, los alumnos refirieron que su principal fuente de estrés era académica¹⁰.

Dentro de los factores que se relacionan con la depresión en los estudiantes de medicina podemos contar el hecho de ser mujer y de raza negra o afroamericana². La baja autoestima, la percepción de un pobre apoyo social de sus compañeros y familia, y estrategias ineficientes para la solución de problemas también son factores de riesgo de depresión¹¹. En relación con el género, se ha observado que el hecho de ser mujer, no tener un pariente médico y estar cursando el internado son factores de riesgo para depresión durante la carrera de medicina¹². Los factores de riesgo observados en el sexo masculino son un bajo nivel de ingresos, el nivel de ansiedad y los eventos estresantes de la vida¹³.

Otros autores han observado que los factores estresantes de la vida relacionados con las actividades sociales incrementan la prevalencia de depresión en los estudiantes de medicina¹⁴. Se ha visto que el estrés autopercebido por los estudiantes de medicina tiene una correlación negativa con el desempeño académico¹⁵, y se piensa que los resultados académicos pueden estar dentro de las respuestas generadas por el estrés, y no como una causa de estrés en el proceso de formación. Esta afirmación es fortalecida por algunos estudios que resaltan la vulnerabilidad al estrés como una variable predictora de resultados académicos¹⁶ y el hecho de que las puntuaciones de estrés guarden una fuerte relación con los resultados académicos de los alumnos, de tal manera que a mayores puntuaciones de estrés antes o durante los dos primeros años de la carrera, menor desempeño académico¹⁷.

Por último, existen diversos estudios que documentan las consecuencias del estrés en estudiantes de medicina, de tipo social¹⁸ y físico^{19,20}.

Como en el resto de la población, la presencia de estrés, ansiedad o síntomas depresivos tiene consecuencias mentales. Se sabe que la presencia de depresión predice la de ideación suicida²¹ y que el consumo de alcohol y sustancias psicoactivas se ve

incrementado en los estudiantes de medicina que sufren estrés^{22,23}.

Con base a lo anterior, realizamos el presente trabajo con el objetivo de identificar los factores que predicen la presencia de síntomas depresivos de acuerdo con la CES-D en estudiantes del primer año de medicina.

Material y métodos

Participantes

La Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de México cuenta con grupos de estudiantes tanto en el turno matutino como en el vespertino; así mismo, existen grupos llamados NUCE, que se caracterizan por tener un alto nivel competitivo y de preparación, y grupos que permanecen en el programa académico habitual. La selección de la muestra para este trabajo se realizó de forma aleatoria, tomando el 50% de los grupos del turno matutino y el 50% de los del vespertino. En cuanto a los grupos NUCE, se incluyeron la mitad. Se invitó a participar en el estudio a todos los alumnos de los grupos del primer año de la carrera incluidos en la aleatorización y que se encontraban cursando sus estudios durante el año 2007. Las evaluaciones se llevaron a cabo entre el segundo y el tercer mes del primer año de la carrera, siempre en el mismo horario y bajo las mismas condiciones. Antes de las evaluaciones se explicaron ampliamente a los alumnos los procedimientos que se llevarían a cabo en el estudio y se les solicitó que firmaran una hoja de consentimiento informado; posteriormente se dieron las instrucciones para responder a los instrumentos de evaluación y se aclararon todas las dudas de los alumnos a este respecto. El procedimiento de evaluación se llevó a cabo por la mañana y tuvo una duración aproximada de 1 h.

Instrumentos utilizados

Formato de datos generales

Se creó una hoja de información sociodemográfica en la que se recabaron datos referentes a edad, sexo, fecha de nacimiento del alumno, número de integrantes de la familia, número de hermanos, lugar que ocupa el estudiante entre los hermanos, presencia del padre en la casa, de la madre o de ambos, nivel de estudios de los padres, nivel socioeconómico del alumno, estado civil, religión, tabaquismo, alcoholismo

y edad en que empezó a beber o fumar en caso de ser positivo.

CES-D

Se trata de un instrumento diseñado para evaluar la sintomatología depresiva en la población general. Esta escala fue desarrollada por Radloff en 1977 y su versión original consta de 20 reactivos con una escala de tipo Likert que califica del 0 al 3. Por tanto, las puntuaciones que se pueden obtener son de 0 a 60, y a mayor puntuación, mayor gravedad de los síntomas depresivos. La escala es autoaplicable y los ítems están formulados en sentido negativo, excepto cuatro de ellos, que lo están en sentido positivo, con el fin de controlar el sesgo de respuesta²⁴. Este instrumento fue traducido al español y validado por Soler en 1997²⁵ encontrándose en el análisis de confiabilidad una alfa de 0.9, mientras que el análisis factorial mostró cuatro factores que explican el 58.8% de la varianza, a saber: depresión afectiva/somática, afecto positivo, irritabilidad/desesperanza y interpersonal/social. La escala mostró una sensibilidad de 0.95 y una especificidad de 0.91 para la detección de sintomatología depresiva, con un punto de corte de 16 puntos.

STAI

Es un instrumento desarrollado por Spielberger²⁶, en 1985, para evaluar la ansiedad que incluye dos cuestionarios: uno para evaluar los rasgos de ansiedad (STAI-R) y otro para evaluar el estado de ansiedad (STAI-E). La ansiedad de estado es una condición emocional transitoria del organismo humano que se caracteriza por sentimientos subjetivos conscientemente percibidos de tensión y aprensión, así como por una hiperreactividad del sistema nervioso autónomo. Puede variar en el tiempo y fluctuar en intensidad. La ansiedad de rasgo señala una relativamente estable propensión ansiosa por la que difieren los sujetos en su tendencia a percibir las situaciones como amenazadoras²⁷. Las puntuaciones del STAI varían desde 0 hasta 60 puntos; se evalúa en una escala de tipo Likert que va de 0 puntos (casi nunca) hasta 3 (casi siempre) en cada uno de los 40 ítems. Las puntuaciones elevadas indican mayor ansiedad de rasgo y estado.

Listado de factores estresantes

Es una herramienta que fue creada de manera propositiva para este trabajo²⁸. La escala consta de

35 reactivos de tipo Likert y los sujetos eligen situaciones que les han parecido estresantes en los últimos tres meses. Los reactivos tienen cuatro opciones de respuesta, que van desde nunca (1) hasta siempre (4). Esta escala fue validada en 448 estudiantes de la Facultad de Medicina de la UNAM, encontrándose un coeficiente alfa de 0.905 y una estructura factorial de tres subescalas: estrés escolar, estrés familiar y estrés relacionado con la práctica clínica de la medicina. Los puntajes altos en la escala indican mayor nivel de estrés.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas de los pacientes, así como pruebas t para evaluar las diferencias de medias en las puntuaciones del STAI y la CES-D de acuerdo con el sexo. Se realizó también un análisis de regresión lineal con el método *stepwise* para evaluar las variables que tenían mayor peso en cuanto a predicción de altas puntuaciones en la CES-D. En el modelo de regresión lineal la variable de respuesta fue la puntuación de la CES-D y las variables evaluadas como predictoras fueron: el sexo, la edad, el número de integrantes de la familia, el número de hermanos, el lugar que ocupa el alumno entre ellos, las personas con las que vive, la escolaridad del padre, la escolaridad de la madre, la situación económica, las puntuaciones de rasgo y estado del STAI y la cantidad de factores estresantes que el alumno reportó. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa estadístico SPSS®.

Resultados

De un total de 517 alumnos invitados a participar en el estudio, aceptaron hacerlo 462, y de estos solamente 455 contestaron de manera adecuada todos los instrumentos de medición y fueron considerados como la muestra final para el análisis estadístico.

La muestra estuvo constituida por 139 hombres (30.5%) y 316 mujeres (69.5%), con un rango de edad de entre 17 y 24 años, con una media de edad de 18.32 (desviación estándar [de] = 1.17). Se observó que el número de integrantes por familia tenía un rango amplio (desde 1 hasta 13 integrantes), con un promedio de 4.7 integrantes (de = 1.46) por familia; el 90.7% de las familias estaban constituidas por siete integrantes o menos. El 75.7% de los alumnos tenían dos hermanos o menos y el 44.3% eran primogénitos. El 72.2% de los estudiantes vivían con ambos padres, mientras

Tabla 1. Características de la muestra de estudiantes

	n (%)
Sexo:	
– Masculino	139 (30.5)
– Femenino	316 (69.5)
Persona con quien vive:	
– Madre	88 (19.3)
– Padre	11 (2.4)
– Ambos	327 (71.9)
– Otro	27 (5.9)
Escolaridad del padre:	
– Primaria	51 (11.2)
– Secundaria	72 (15.8)
– Bachillerato	60 (13.2)
– Técnico	28 (6.2)
– Licenciatura	164 (36.0)
– Posgrado	65 (14.3)
Escolaridad de la madre:	
– Primaria	77 (16.9)
– Secundaria	84 (18.5)
– Bachillerato	58 (12.7)
– Técnico	69 (15.2)
– Licenciatura	130 (28.6)
– Posgrado	35 (7.7)
Situación económica:	
– Muy buena	20 (4.4)
– Buena	188 (41.3)
– Regular	210 (46.2)
– Mala	30 (6.6)
– Muy mala	6 (1.3)

que el 19.3% vivían solamente con la madre y el 2.4%, solo con el padre. En cuanto a la escolaridad de los padres, se observó que, en el caso de los padres, el 36% tenían un nivel de escolaridad de licenciatura y, en el caso de las madres, el 28.6% habían completado una licenciatura. El 16.9% de las madres y el 11.2% de los padres de los estudiantes tenían solamente la primaria cursada.

En cuanto al nivel socioeconómico de los alumnos, observamos que el 46.3% calificaron su situación económica como regular, mientras que el 6.6% la consideraron mala y solamente el 1.3% como muy mala.

El 13.9% de los entrevistados admitieron que fumaban en ese momento y el 36.3%, que consumían bebidas alcohólicas; en ninguno de los dos casos se evaluaron la frecuencia ni la cantidad de cigarros o bebidas alcohólicas consumidos. Las características de la muestra previamente descritas pueden verse en la tabla 1.

La puntuación promedio de la CES-D de todos los estudiantes fue de 15.71 (de = 10.62). Se observaron puntuaciones totales significativamente mayores en la CES-D en las mujeres en comparación con los hombres

Tabla 2. Puntuaciones en las escalas de depresión y ansiedad según el sexo

	Sexo	n	Media	Desviación estándar	t	gl	p
Puntuación CES-D	Masculino	137	13.70	9.029	-2.90	315.8	0.004
	Femenino	315	16.59	11.144			
Puntuación estado	Masculino	136	21.46	10.775	-3.09	447	0.002
	Femenino	313	25.14	11.908			
Puntuación rasgo	Masculino	132	16.48	9.528	-3.55	291.27	0.000
	Femenino	305	20.21	11.257			
Factores estresantes	Masculino	139	43.88	10.535	-3.24	452	0.001
	Femenino	315	47.42	10.784			

($t = -2.6$, $gl = 450$, $p = 0.008$). En cuanto a las puntuaciones de ansiedad, observamos un promedio de 24.03 puntos ($de = 11.68$) en la subescala de estado y de 19.08 puntos ($de = 10.88$) en la subescala de rasgo en la muestra total de sujetos. Así mismo, las puntuaciones de estado y rasgo de ansiedad fueron significativamente mayores en mujeres que en hombres. De acuerdo con los resultados de estas escalas, encontramos que el 39.3% de los alumnos presentaban síntomas depresivos considerables (puntuaciones mayores a 16 en la CES-D), mientras que el 36.8% se consideraron con ansiedad de rasgo considerable y el 53.8% con ansiedad de estado. En puntuaciones tanto de CES-D como de ansiedad de rasgo y estado y número de factores estresantes observamos diferencias estadísticamente significativas en función del sexo: todas las puntuaciones mencionadas fueron más elevadas en el sexo femenino (Tabla 2).

En el análisis de regresión lineal se evaluaron como variables independientes el sexo, la edad, el número de integrantes de la familia, el número de hermanos, el lugar que ocupa el alumno entre ellos, las personas con las que vive, la escolaridad del padre, la escolaridad de la madre, la situación económica, las puntuaciones de rasgo y estado del STAI y la cantidad de factores estresantes que el alumno reportó. Excluimos del análisis la puntuación de ansiedad de rasgo por la alta colinealidad con la variable ansiedad de estado. Observamos que a mayor puntuación en la escala de estado de ansiedad, mayor puntuación en la CES-D ($\beta = 0.51$, $t = 13.55$, $p = 0.000$); a mayor número de factores estresantes, mayor puntuación en la CES-D ($\beta = -0.255$, $t = -6.07$, $p = 0.000$) y a menor situación económica, mayor puntuación en la CES-D ($\beta = 0.95$, $t = 2.01$, $p = 0.045$) (Tabla 3).

Discusión y conclusiones

Los síntomas depresivos o la depresión como trastorno son un fenómeno constante entre los estudiantes de medicina; se ha reportado que la prevalencia de depresión en este grupo de población va desde el 2 hasta el 35%². En la presente muestra de alumnos llama la atención que la prevalencia encontrada de síntomas depresivos fue mayor a la que se observa en la mayoría de estudios internacionales²⁹⁻³¹. Este hallazgo podría explicarse por el hecho de que evaluamos los síntomas depresivos a través de la CES-D con un punto de corte de 16, lo que podría llevar a incluir falsos positivos. Aun así, otros estudios han evaluado con este mismo instrumento y han reportado niveles más bajos de depresión en las muestras estudiadas. Otro aspecto importante a mencionar es que el 69.5% de la población estudiada fueron mujeres, siendo el grupo de las mujeres mucho más vulnerable a sufrir depresión, como han demostrado los trabajos internacionales³² y nacionales³³. La sobrerrepresentación del sexo femenino en esta muestra de estudiantes podría estar condicionando que la prevalencia de depresión se vea incrementada.

Al igual que los síntomas depresivos, se ha observado, en la población general³⁶ y en estudiantes universitarios, que los síntomas ansiosos se presentan con mayor frecuencia en mujeres que en hombres³⁴. Nuestra muestra de estudiantes presentó esa misma tendencia, siendo las medias de ansiedad de rasgo y estado significativamente mayores en las mujeres que en los hombres.

Al evaluar los factores que predicen la presencia de síntomas depresivos en los estudiantes encontramos que los factores estresantes, la presencia de rasgos

Tabla 3. Modelos de regresión lineal

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	p	95.0% intervalo de confianza para β	
		β	Error estándar	β			Nivel bajo	Nivel alto
1			0.802		-1.195	0.233	-2.535	0.618
	Puntuación estado	0.688	0.030	0.746	22.932	0.000	0.629	0.747
2		-9.613	1.498		-6.416	0.000	-12.558	-6.668
	Puntuación estado	0.518	0.038	0.562	13.600	0.000	0.443	0.593
	Factores estresantes	0.275	0.041	0.277	6.712	0.000	0.194	0.356
3		-11.091	1.664		-6.666	0.000	-14.361	-7.820
	Puntuación estado	0.515	0.038	0.558	13.557	0.000	0.440	0.590
	Factores estresantes	0.255	0.042	0.257	6.074	0.000	0.173	0.338
	Situación económica	0.955	0.475	0.066	2.013	0.045	0.022	1.888

*Variable dependiente: puntuación total del CES D.

ansiosos y la situación económica tienen una gran importancia.

La presencia de síntomas ansiosos es un factor que comúnmente se presenta de forma concurrente con depresión^{35,36}. Se ha observado, por ejemplo, que el inicio de los trastornos de ansiedad precede el de los cuadros depresivos en adultos mayores³⁷. Así mismo, el diagnóstico de diferentes trastornos de ansiedad predice la comorbilidad concurrente con trastorno depresivo mayor³⁸, de tal manera que no resulta sorprendente que en nuestros pacientes la presencia de síntomas ansiosos se relacione con depresión. Tampoco resulta sorprendente, pero sí preocupante, que la situación económica sea un predictor para depresión en estudiantes de medicina. Se sabe que, en cualquier población, un nivel socioeconómico pobre está relacionado con depresión³⁹; esto ha sido corroborado previamente en estudiantes de medicina mexicanos⁷, y en este grupo de pacientes encontramos un resultado similar. Si consideramos que los estudiantes de medicina cursan altos niveles de ansiedad debido a situaciones académicas, y resulta más difícil aún que tengan además que contender con problemas económicos.

Por otro lado, a mayor número de factores estresantes, mayores puntuaciones en la CES-D encontramos, situación que era previsible, ya que son otro factor reconocido para sufrir depresión en la población general. No debemos ignorar que en esta muestra de estudiantes los factores estresantes estuvieron presentes con mayor frecuencia entre las mujeres que entre los hombres. De igual manera, los rasgos ansiosos fueron más comunes en el sexo femenino, lo que implicaría que las mujeres estudiantes de medicina representan una población con alto riesgo de sufrir depresión. Podríamos asumir que la presencia de rasgos ansiosos es un factor que no permite contender con los factores estresantes y que esto conduce a la presencia de síntomas depresivos.

Por consiguiente, conviene implementar medidas de apoyo para los estudiantes que provengan de una familia con bajo ingreso, así como los estudiantes con rasgos ansiosos de personalidad. La modificación de algunos factores que pudieran ser estresantes para los estudiantes también puede contribuir a que las prevalencias de depresión se vean disminuidas, y, por tanto, el rendimiento de los estudiantes pueda ser mayor.

Bibliografía

- Dahlin M, Joneborg N, Runeson B. Stress and depression among medical students: a cross-sectional study. *Med Education*. 2005;39(6):594-604.
- Goebert D, Thompson D, Takeshita J, Beach C, Bryson P, Ephgrave K. Depressive symptoms in medical students and residents: a multi-school study. *Acad Med*. 2009;84(2):236-41.
- Levey R. Sources of stress for residents and recommendations for programs to assist them. *Acad Med*. 2001;76:142-50.
- Rosal MC, Ockene IS, Ockene JK. A longitudinal study of students' depression at one medical school. *Acad Med*. 1997;72(6):542-6.
- Díaz MA, Romero MM, Gómez C. Mental health in a sample of first year university students. A descriptive study of Mexican population. *New trends in experimental and clinical psychiatry*. 1996;12(4):231-41.
- Fouilloux C. La salud mental del estudiante de Medicina de la UNAM. Tesis de maestría en psiquiatría. Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, UNAM; 2002.
- López-Bárcena J, González de Cossio M, Avila Martínez I, Teos-Aguilar O. Condicionantes epidemiológicos de salud y su relación con rendimiento escolar en el primer año de la carrera de Medicina. Estudio de dos generaciones. *Gac Med Mex*. 2009;146(2):81-90.
- Heinze G, Vargas B, Cortés JF. Síntomas psiquiátricos y rasgos de personalidad en dos grupos opuestos de la facultad de Medicina de la UNAM. *Salud Mental*. 2008;31(5):343-50.
- Saipanish R. Stress among medical students in a Thai medical school. *Medical Teacher*. 2003;25(5):502-6.
- Supe AN. A study of stress in medical students at Seth G.S Medical College. *J Postgraduate Med*. 1998;44(1):1-6.
- Eskin M, Ertekin K, Harlak H, Dereboy C. Prevalence and factors related to depression in high school students. *Türk Psikiyatri Derg*. 2008 Winter;19(4):382-9.
- Baldassin S, Alves TC, de Andrade AG, Noqueira Martins LA. The characteristics of depressive symptoms in medical students during medical education and training: a cross-sectional study. *BMC Med Educ*. 2008;8:60.
- El-Gilany AH, Amr M, Hammad S. Perceived stress among male medical students in Egypt and Saudi Arabia: effect of sociodemographic factors. *Ann Saudi Med*. 2008;28(6):442-6.
- Aktekin M, Karaman T, Senol YY, Erdem S, Erengin H, Akaidin M. Anxiety, depression and stressful life events among medical students: a prospective study in Antalya, Turkey. *Med Educ*. 2001;35(1):12-7.
- Román C, Ortiz F, Hernández Y. El estrés académico en estudiantes latinoamericanos de la carrera de Medicina. *Revista Iberoamericana de Educación*. 2008;46(7):1-8.
- Román C, Hernández Y. Variables psicosociales y su relación con el desempeño académico de estudiantes de primer año de la escuela Latinoamericana de Medicina. *Revista Iberoamericana de Educación*. 2005;37:2.
- Stewart SM, Lam TH, Betson CL, Wong CM, Wong AM. A prospective analysis of stress and academic performance in the first two years of medical school. *Med Educ*. 1999;33(4):243-50.
- Vaz FR, Mbajorgu EF, Acuda SW. A preliminary study of stress levels among first year medical students at the university of Zimbabwe. *Cent Afr J Med*. 1998;44(9):214-9.
- Qureshi F, Alam J, Khan MA, Sheraz G. Effect of examination stress on blood cell parameters of students in a Pakistani medical school. *J Ayub Med College* 2002; 14(1): 20-22.
- Al-Ayadhi LY. Neurohormonal changes in medical students during academic stress. *Ann Saudi Med*. 2005;25(1):36-40.
- Dyrbye LN, Thomas M, Massie S, et al. Burnout and suicidal ideation among US medical students. *Ann Intern Med*. 2008;149:334-41.
- Newbury-Birch D, Walshaw D, Kamali F. Drink and drugs: from medical students to doctors. *Drug Alcohol Depend*. 2001;64:265-70.
- Clarck D, Eckenfels EJ, Daugherty SR, Fawcett J. Alcohol use patterns through medical school: a longitudinal study of one class. *JAMA*. 1987;257:2921-6.
- Radloff LS. The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in general population. *Applied Psychol Measurement*. 1977;1:385-401.
- Soler J, Pérez-Sola V, Puigdemont D, Pérez-Blanco J, Fiqueres M, Álvarez E. Validation study of the Center for Epidemiological Studies-Depression of a Spanish population of patients with affective disorders. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1997;25(4):243-9.
- Spielberger CD. Assessment of state and trait anxiety: Conceptual and methodological issues. *South Psychol*. 1985;2(4):6-16.
- Sánchez García MJ, Parra Delgado M, Sánchez Nuñez T, Montañez Rodríguez M, Blanc Portas P. Diferencias de ansiedad y rendimiento académico en el proceso de enseñanza-aprendizaje con créditos ECTS. *Ensayos*. 2006;21:203-15.
- Barragán Pérez V, Tafoya Ramos SA, Guerrero López B, Ortiz-León S, Cortés Morales J, Fouilloux C. Construcción y propiedades psicométricas de una Escala para medir factores estresantes en estudiantes de Medicina. *Psiquiatría*. 2007;época 2, 23(s-4):25-6.
- González Y. Prevalencia de depresión en estudiantes de Medicina de la Universidad de Antioquia. Medellín; 1992.
- Hernández JP. Ansiedad y depresión en estudiantes de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín; 1996.
- Hsu K, Marshall V. Prevalence of depression and Distress in a Large sample of Canadian Residents, Interns and Fellows. *Am J Psychiat*. 1987;144:1561-6.
- Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National comorbidity survey I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord*. 1993;29(2-3):85-96.
- Caraveo-Anduaga J, Colmenares E, Saldivar G. Morbilidad psiquiátrica en la ciudad de México: prevalencia y comorbilidad a lo largo de la vida. *Salud Mental*. 1999;22:62-7.
- Matud MP, Díaz F, Aguilera L, Rodríguez MV, Matud J. Diferencias de género en ansiedad y depresión en una muestra de estudiantes universitarios. *Psicopatología Clínica, legal y forense*. 2003;3(1):5-15.
- Hölzel L, Härter M, Reese C, Kriston L. Risk factors for chronic depression--a systematic review. *J Affect Disord*. 2011;129(1-3):1-13.
- Byers AL, Yaffe K, Covinsky KE, Friedman MB, Bruce ML. High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults: The National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(5):489-96.
- King-Kallimanis B, Gum AM, Kohn R. Comorbidity of depressive and anxiety disorders for older Americans in the national comorbidity survey replication. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(9):782-92.
- Miyazaki M, Yoshino A, Nomura S. Diagnosis of multiple anxiety disorders predicts the concurrent comorbidity of major depressive disorder. *Compr Psychiatry*. 2010;51(1):15-8.
- Berenzon GS, Tiburcio SM, Medina-Mora IME. Variables demográficas asociadas con la depresión: diferencias entre hombres y mujeres que habitan en zonas urbanas de bajos ingresos. *Salud Mental*. 2008;28(6):33-40.

Alteraciones electroencefalográficas y del neurodesarrollo en niños portadores de cardiopatías congénitas severas. Estudio preliminar

Francisco J. Esquivel-Hernández¹, F. Bernardo Pliego-Rivero¹, Gustavo G. Mendieta-Alcántara², Josefina Ricardo-Garcel³ y Gloria A. Otero-Ojeda^{1*}

¹Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Edo. de México, México; ²Hospital Perinatal Mónica Pretelini y Hospital para el Niño, Toluca, Edo. de México; ³Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, Universidad Nacional Autónoma de México, Querétaro, Qro.

Resumen

Las cardiopatías congénitas (CC) constituyen el problema cardiológico más importante en la edad pediátrica, siendo el retardo del neurodesarrollo la morbilidad más frecuente en estos pacientes. El objetivo fundamental de este trabajo fue conocer el impacto de las cardiopatías congénitas severas (CCS) sobre el sistema nervioso central (SNC) mediante el estudio electroencefalográfico (EEG) y la valoración del neurodesarrollo. **Población y métodos:** Se estudiaron 41 niños con CCS y 15 niños sanos (C) menores de 3 años. A todos los casos se les realizó EEG convencional y valoración del neurodesarrollo. **Resultados:** Veinte CCS (48.8%) mostraron EEG anormales (paroxismos tipo punta y onda aguda) y 40 (97.6%) presentaron alteraciones en el neurodesarrollo (hipotono y retraso en la motricidad gruesa). Resultaron estadísticamente significativas las alteraciones en el EEG entre los grupos CCS y C ($p \leq 0.00039$), con un índice de riesgo de 13.33 (1.602-111) y en el neurodesarrollo ($p \leq 0.00038$), con un índice de riesgo de 35 (3.769-235). **Conclusiones:** Un alto porcentaje de niños portadores de CCS muestra un EEG anormal con descargas de tipo epileptiforme, aunque sin manifestaciones clínicas, así como retrasos en diferentes áreas del neurodesarrollo. Los niños portadores de algún tipo de cardiopatía severa presentarán un alto riesgo de padecer alteraciones en el desarrollo del SNC.

PALABRAS CLAVE: Cardiopatías congénitas. Electroencefalograma. Alteraciones del neurodesarrollo.

Abstract

Within the field of pediatric heart disease, congenital cardiopathology is the most important issue due to the fact that in these patients a delay of neurodevelopment is the most frequent morbidity. The major aim of this work was to determine the impact of severe congenital cardiopathology (SCC) on the central nervous system (CNS) through the study of the electroencephalogram (EEG) and the assessment of neurodevelopment. **Population and methods:** Children under 3 years old, 41 of them presenting SCC and 15 healthy controls (C) were studied. Conventional EEG recording and assessment of neurodevelopment were performed. **Results:** In twenty children presenting SCC (48.8%) the EEG was found abnormal (paroxysmal of spikes and sharp waves). Forty of them (97.6%) presented neurodevelopmental alterations, including hypotonia and a delay in gross motor skills. When comparing EEG between SCC and C children, odds ratio was 13.33 (1.602-111) and comparing neurodevelopment delay, it was 35 (3.769-235). Both were statistically significant ($p \leq 0.00039$ and $p \leq 0.00038$, respectively). **Conclusions:** A high percentage of children suffering from SCC exhibited EEG patterns with abnormal epileptic-like activity although without clinical manifestation of seizures. These

Correspondencia:

*Gloria A. Otero Ojeda
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma del Estado de México
P.º Tollocan y Jesús Carranza
C.P. 50180, Toluca, Edo. de México
E-mail: oeg45@gmail.com

Fecha de recepción: 14-04-2013

Fecha de aceptación: 25-10-2013

children also showed delay features in different areas of neurodevelopmental. The assessment of new born carrying some type of severe cardiopathology indicated that they were under high risk of suffering from CNS altered development.
(Gac Med Mex. 2013;149:605-12)

Corresponding autor: Gloria A. Otero Ojeda, oeog45@gmail.com

KEY WORDS: Congenital heart diseases. Electroencephalogram. Neurodevelopmental disorders.

Introducción

Las CC son anomalías estructurales y/o funcionales del corazón y de los grandes vasos sanguíneos que se establecen durante la gestación y constituyen el problema cardiológico más importante en la edad pediátrica¹. La mortalidad se relaciona principalmente a la complejidad de la cardiopatía, a su asociación con alteraciones en otros órganos y a la presencia de anomalías cromosómicas². Se estima que la incidencia de CC severas y moderadas en el mundo es de alrededor de 6/1,000 nacidos vivos, sin embargo cuando se incluyen defectos septales ventriculares leves y otros defectos menores la cifra asciende a 75/1,000 nacidos vivos³.

A partir de la década de 1970 la precisión y sofisticación de las herramientas de diagnóstico, así como el incremento en el éxito de las intervenciones quirúrgicas en casos de CC, ha cambiado dramáticamente la historia natural de las mismas. En consecuencia, cada vez es mayor el número de recién nacidos diagnosticados y también el de los que sobreviven a estos eventos y que al alcanzar la infancia y la adultez se integran adecuadamente a la vida social^{4,5}. En la actualidad la atención se ha ido desviando de la morbilidad de la enfermedad cardíaca y su intervención hacia los posibles daños que la propia enfermedad y/o su tratamiento producen en el SNC⁶⁻¹⁰. Se ha encontrado que los niños de edad escolar que han recibido tratamiento quirúrgico en la etapa neonatal, como es el caso de los tratamientos de cardiopatías complejas, con frecuencia presentan retardo en el neurodesarrollo y aproximadamente el 50% de ellos necesitarán atención médica especializada^{11,12}. También se ha observado que el crecimiento y desarrollo de los niños con CC suelen situarse por debajo del promedio normal de la población en general, cuya gravedad depende de la severidad de la perturbación hemodinámica^{13,14}. Varios autores han encontrado, en recién nacidos a término, patrones de neurodesarrollo muy semejantes a los de niños prematuros¹⁵⁻¹⁷.

Las CCS que se caracterizan por hipoxemia y cianosis con policitemia y microcitosis suelen acompañarse de situaciones de riesgo de accidentes cerebrales, particularmente cuando aumenta la viscosidad de la sangre. La

acidosis metabólica severa, secundaria a la hipoxemia, aumenta los efectos negativos de la isquemia sobre las células gliales y los vasos cerebrales debido a la acción de radicales libres sobre lípidos y proteínas de membrana. En forma paralela, y desafortunadamente, el riesgo de insulto cerebral no es inusual en las CC acianógenas¹⁸.

En un estudio previo realizado por nuestro grupo se exploraron las características del EEG en niños con algún tipo de CC severa. En dicho estudio se encontró que el 43% de los casos presentaban trazados EEG anormales de tipo epileptiforme así como inmadurez en la actividad de base¹⁹. En investigaciones de seguimiento de pacientes con CC, se han observado anomalías neurológicas, incluyendo cefalea, vértigo, síncope, ataques epilépticos, alteraciones de sueño e incluso síntomas neurovegetativos. Durante el periodo de seguimiento posterior a la cirugía, los resultados del EEG y los datos neurológicos mostraron mejoría significativa en estos pacientes²⁰. Es un hecho conocido que el EEG constituye una herramienta muy útil para el estudio y detección de alteraciones del SNC. Varios autores han reportado una fuerte asociación entre las alteraciones del EEG y deterioro neurológico en niños²¹. Por otra parte, se le ha concedido al EEG un importante valor predictivo²²⁻²⁶.

Considerando los antecedentes hasta aquí presentados, el presente estudio tiene como objetivo determinar el posible impacto de las CCS sobre el desarrollo del SNC por medio del estudio EEG y la valoración del neurodesarrollo en niños menores de 36 meses.

Material y métodos

Lugar y fecha de realización del estudio

Este estudio se realizó en el Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini del Instituto de Salud del Estado de México (ISEM) de la ciudad de Toluca, Estado de México, México, durante el periodo comprendido entre los meses de febrero de 2011 y junio de 2012.

Diseño

Prospectivo, transversal.

Tabla 1. Tipos de cardiopatías diagnosticadas en la muestra bajo estudio

Tipo de cardiopatía			
	n		n
CIV amplia*	11	CIV + HAP*	1
CoAo*	3	CIV perimembranosa*	1
CIV + PCA*	2	CIA + hipertrofia septal	1
Síndrome de Ebstein [†]	2	CoAo + insuficiencia tricuspídea y mitral*	1
Atresia tricuspídea + estenosis pulmonar [†]	1	CIV + CIA + HAP [†]	1
Atresia tricuspídea + CIA + CIV + PCA [†]	1	PCA*	3
Dextrocardia + CIV + HP	1	PCA + HP [†]	1
CIA + estenosis pulmonar + hipoplasia aórtica [†]	1	PCA + CIV + CIA [†]	1
CIV + CIA + HP [†]	1	PCA + insuficiencia tricuspídea*	1
CIV + foramen oval	1	Tetralogía de Fallot [†]	2
CIV + cabalgamiento de la aorta [†]	1	Tronco arterioso común [†]	1
CIV + doble salida de ventrículo izquierdo [†]	1	Ventrículo único [†]	1
Total			41

CIV: comunicación interventricular; CIA: comunicación interauricular; CoAo: coartación de la aorta; PCA: persistencia del conducto arterioso; HAP: hipertensión arterial pulmonar.

*Acianógenas.

[†]Cianógenas.

Hipótesis

Existen alteraciones EEG y del neurodesarrollo en los niños con CCS.

Muestra

Por cuota y conveniencia.

Se estudiaron 41 niños con un rango de edad entre 7 días y 36 meses, todos ellos portadores de CCS. De estas 29 fueron acianógenas y 12 cianógenas (Tabla 1). Todos los pacientes procedieron del Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini, ISEM, y por medio de exámenes clínicos, radiológicos y ecocardiográficos fueron diagnosticados por un especialista en cardiología pediátrica. Al momento de este estudio ninguno de los casos había sido sometido previamente a cirugía; la mayoría se encontraba solamente bajo tratamiento farmacológico. Paralelamente se conformó un grupo control (C) con 15 niños menores de 36 meses procedentes de la Clínica de Consulta del Niño Sano. Estos niños fueron igualmente valorados por el médico especialista en cardiología pediátrica. En los casos control se verificó la ausencia de cardiopatías o de alguna otra enfermedad, así como de antecedentes que pudieran implicar sesgos en los resultados. En ambos grupos (C y CCS) se incluyeron solamente niños nacidos a término, sin antecedentes perinatales ni familiares

de riesgo de daño al SNC, ni portadores de patologías genéticas que pudieran implicar riesgo al SNC.

Procedimiento

Registro EEG. En todos los casos se realizó EEG convencional. El registro se realizó en una habitación en penumbra, sonoamortiguada y, en la mayoría de los casos, durante sueño espontáneo con los niños permaneciendo en el regazo de sus madres durante el estudio. Se colocó un gorro de licra con electrodos de superficie distribuidos de acuerdo con el Sistema Internacional 10-20, con 19 derivaciones (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, FZ, CZ y PZ) monopares y usando los lóbulos de las orejas cortocircuitados como referencia. En niños menores de 3 meses de edad, simultáneamente al EEG, se hicieron los siguientes estudios: electrocardiograma, oculograma y electromiograma. En cuanto al registro del EEG, se utilizó un electroencefalógrafo digital Medicid 5 (Neuronic Mexicana) con un factor de ganancia de 10,000x y un ancho de banda entre 0.3-30 Hz, manteniendo la impedancia de los electrodos por debajo de los 5,000 ohms. Los tiempos de registro variaron entre 20-30 min, y, posteriormente y fuera de línea, a partir del registro monopolar, se obtuvieron los montajes longitudinal, transversal, laplaciano y de referencia promedio. Los registros fueron interpretados de manera individual e independientemente por

dos especialistas sin conocimiento previo del diagnóstico clínico de cada caso.

Estudio del neurodesarrollo

En ambos grupos de estudio se aplicó un instrumento de valoración creado en el Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría de México y actualmente estandarizado para la población infantil mexicana²⁷. El instrumento explora los siguientes ítems: tono activo, tono pasivo, postura al desplazamiento, rangos de movimiento por segmentos, reflejos y reacciones primitivas (automatismos), equilibrio, coordinación motriz, reflejos exteroceptivos y miotáticos. Asimismo, el instrumento valora características del desarrollo sensoriomotriz en diversas posturas, incluyendo decúbito prono, supino, sedente, en marcha y bipedestación. Este instrumento califica el retraso o aquellos cambios cualitativos que se presentan frecuentemente asociados a daño o alteraciones neurológicas. Tales cambios en las conductas esperadas representan patrones de expresión funcional alterada. Por ejemplo, asimetrías, persistencia de comportamientos primitivos, desviaciones en la secuencia ontogénica de adquisición de características conductuales específicas, etc. Las áreas de desarrollo exploradas por el instrumento son: a) tipo de tono (normotono, hipotono o hipertono); b) áreas motoras gruesa y fina; c) área de lenguaje, y d) área de cognición. Estas se calificaron de acuerdo con la presencia o no de la conducta esperada para la edad, categorizándose en normal, retraso leve, retraso moderado y retraso severo.

La evaluación se realizó en forma individual, estando el niño(a) en estado funcional óptimo 4 de Precht²⁸, esto es, despierto y sin llanto y en presencia de la madre o cuidador principal. La secuencia de exploración que se siguió fue en sentido cefalocaudal, consistente en observar y manipular al niño en cada postura: decúbito dorsal, decúbito ventral, sedente, bipedestación y marcha. Cada prueba individual tuvo una duración aproximada de 20-30 min, a lo largo de la cual se hizo una videograbación para su posterior análisis y calificación.

Consideraciones éticas

Este proyecto fue aprobado por los Comités de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México y del Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini. En todos los casos los padres que aceptaron la participación de sus niños en el estudio fueron informados de los objetivos y procedimientos a seguirse, los riesgos y beneficios implicados,

así como de que podían retirarse del estudio en cualquier momento sin sufrir penalidad alguna. Solo participaron aquellos niños cuyos padres aceptaron y firmaron la carta de consentimiento informado.

Análisis estadístico

Los resultados EEG y la valoración del neurodesarrollo de ambos grupos (C y CCS) fueron comparados en tablas de contingencia 2×2 , por medio de la pruebas de χ^2 de Pearson con aplicación del test exacto de Fisher a dos colas, esto último para valores esperados menores a 5 y se aceptó como valor significativo $p \leq 0.05$. Se calculó además la *odds ratio* (OR) para la estimación de riesgo en cardiopatas y controles en ambas pruebas. Se aplicó el índice de Kappa de Cohen para evaluar el grado de concordancia entre los resultados de los registros del EEG y la valoración del neurodesarrollo en los pacientes con cardiopatías acianógenas y cianógenas. Aunque este estadígrafo se ha utilizado más frecuentemente para medir concordancia entre dos observadores, se han presentado varias generalizaciones que han extendido su aplicación más allá de este problema específico. De hecho, se ha interpretado este coeficiente como una medida de correlación entre las categorías de dos variables nominales²⁹. Los análisis fueron realizados con los programas estadísticos SPSS Statistics versión 17.0 y Open-Epi.

Resultados

En el grupo de niños con CCS se encontró que, del total de casos, 41, el 48.8% de ellos (20 casos) presentaron EEG anormales. Tomando en cuenta todos los casos con alteraciones del EEG, las principales afecciones observadas entre ellos fueron los paroxismos tipo onda aguda (14 casos, 70%), seguidas de cinco casos (25%) con alteraciones tipo punta y solo en un caso (5%) observado se presentaron polipuntas. En cuanto a la localización de la actividad eléctrica cerebral anómala, en siete pacientes (36.84%) se presentaron paroxismos en regiones frontocentrales, en regiones frontales en seis de los casos (31.58%), y solamente hubo tres casos (15.79%) en los cuales los paroxismos se observaron en forma multifocal. Otros dos casos (10.53%) presentaron anomalías en regiones temporales y un caso (5.26%) con alteraciones en regiones centrales. En la figura 1 se muestra un ejemplo de registro de EEG realizado durante sueño espontáneo en un paciente de 2.1 meses de edad portador de comunicación interventricular amplia y persistencia del conducto arterioso, y en la figura 2 el de una paciente femenina de 2.8 años con diagnóstico de tronco arterioso común.



Figura 1. C.A.H. Paciente masculino de 2.1 meses. Diagnóstico de comunicación ventricular amplia y persistencia del conducto arterioso. EEG: registro en sueño espontáneo. Montaje longitudinal. Trazado simétrico, con variabilidad. Muestra puntas negativas centrales que en ocasiones se generalizan. EEG paroxístico central a predominio izquierdo.

Con respecto a las pruebas de neurodesarrollo realizadas entre los niños portadores de CCS, se observó que en 40 de los casos (97.6%) la valoración del mismo fue calificada como anormal. De manera general predominó el retraso leve en todas las áreas del neurodesarrollo,

siendo la motricidad gruesa la más afectada. Entre los casos control también hubo niños que se desempeñaron por debajo de la norma. De ellos, ocho pacientes mostraron alteraciones aisladas y muy leves sin que ninguno de ellos presentara datos de hipotono, ni alteraciones

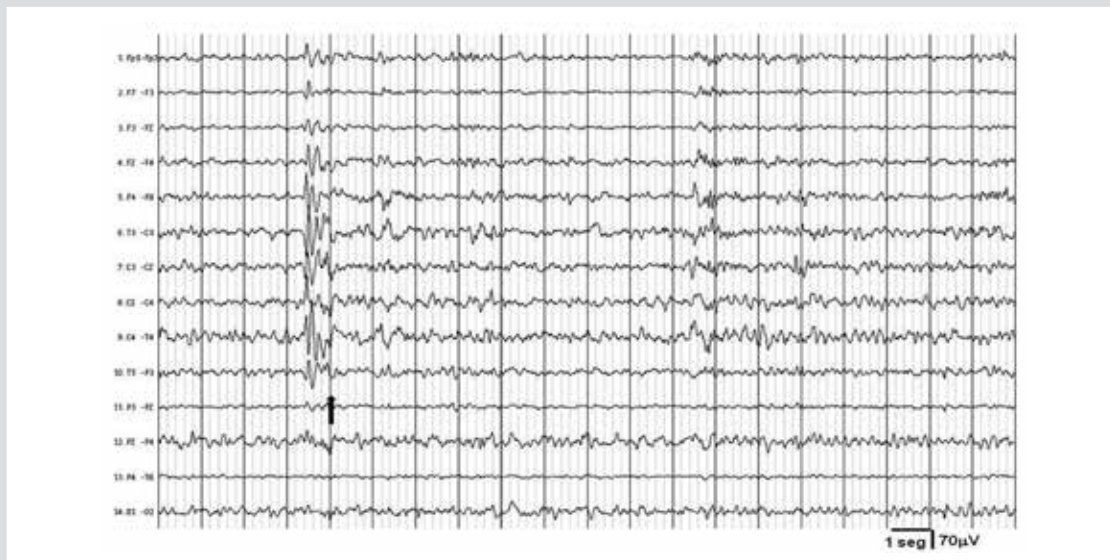


Figura 2. K.L. Paciente femenina de 2.8 años. Diagnóstico: tronco arterioso común. EEG: registro en sueño espontáneo. Montaje transverso. Paroxístico en regiones frontocentrales con propagación a regiones temporales.

Tabla 2. Alteraciones EEG y neurológicas de acuerdo con el tipo de cardiopatía

Tipo de cardiopatía	EEG		ND		Total
	Normal	Anormal	Normal	Anormal	
Única*	10 (24.4%)	8 (19.5%)	1 (2.4%)	17 (41.5%)	18 (43.90%)
Asociada†	11 (26.8%)	12 (29.3%)	0	23 (56.1%)	23 (56.1%)
Total	21 (51.2%)	20 (48.8%)	1 (2.4%)	40 (97.6%)	41 (100%)

ND: valoración del neurodesarrollo.

*Cardiopatías aisladas: CIV, CoAo, PCA, tetralogía de Fallot y tronco arterioso común.

†Cardiopatías que se presentaron en combinación con otras.

Tabla 3. Relación entre resultados del EEG y valoración del neurodesarrollo con los casos y controles

	EEG				ND		
	Anormal	Normal	Total		Anormal	Normal	Total
Cardiopatía	20	21	41	Cardiopatía	40	1	41
Control	1	14	15	Control	8*	7	15
Total	21	35	56	Total	41	15	56
OR: 13.33 (1.602-111)				OR: 35 (3.769-325)			
χ^2 : 8.31 p = 0.0039				Prueba exacta de Fisher p = 0.00038			

*Estos ocho casos mostraron muy leves alteraciones aisladas.

en el área cognitiva. En la tabla 2 se presentan los resultados del EEG y de la valoración del neurodesarrollo correspondientes a cada grupo de estudio.

En cuanto a los resultados del registro del EEG, 23 pacientes presentaron CC asociadas, es decir, fueron casos portadores de dos o más tipos de cardiopatía. Doce de ellos (29.3%) mostraron registros EEG anormales y 23 (56.1%) alteraciones en el neurodesarrollo. En la valoración de neurodesarrollo, todos los casos con cardiopatías asociadas se desempeñaron por debajo de lo normal con respecto a su edad y sexo. Estos pacientes mostraron más de un área del neurodesarrollo afectada.

El test de χ^2 entre los grupos C y CCS con respecto al EEG resultó estadísticamente significativo ($p \leq 0.0039$). Por otra parte, el resultado de la OR para este mismo grupo fue de 13.33, con un intervalo de confianza (IC) de 1.602-111. Para la valoración del neurodesarrollo entre cardiopatas y controles se aplicó la prueba exacta de Fisher al encontrarse valores menores a los esperados en alguna de las celdas. Se obtuvo una diferencia significativa con un valor de $p = 0.00038$. En este procedimiento la OR presentó un mayor índice de riesgo, obteniéndose un valor de 35 con un IC de 3.76-325 (Tabla 3). Sin embargo, de acuerdo con los resultados obtenidos al aplicar el índice Kappa de Cohen para evaluar el

grado de concordancia entre los diagnósticos del registro EEG y la valoración del neurodesarrollo entre los casos de CCS no cianógenas y cianógenas, la prueba no dio resultados estadísticamente significativos.

Discusión

En general, las repercusiones de las CC y/o de los procedimientos quirúrgicos en su tratamiento se han estudiado ampliamente desde el punto de vista neuropsicológico y psicométrico^{6,30-34}, sin embargo, se ha dedicado muy poca atención al estudio del EEG en estos pacientes y son casi inexistentes los estudios de asociación estadística posible entre los resultados de la actividad EEG y los datos neuropsicológicos.

En las últimas décadas en México han ocurrido importantes avances en cuanto al diagnóstico oportuno de las CC así como al desarrollo técnico de los procedimientos quirúrgicos correctivos, los cuales han mejorado la sobrevida de los pacientes pediátricos afectados². Sin embargo, hasta el presente, se han realizado relativamente pocas investigaciones en las que se hayan explorado las repercusiones de las CC sobre el desarrollo del SNC durante los primeros años de vida.

En el presente trabajo hemos estudiado la importante repercusión que tienen las CC sobre el desarrollo del SNC. Se estudió un grupo de niños con CCS a través del EEG, apoyando simultáneamente nuestras observaciones electrofisiológicas con la valoración del neurodesarrollo psicomotor. Encontramos que 48% de los pacientes cardiopatas presentaron un EEG anormal de tipo epileptiforme, lo que coincide con hallazgos de otros autores. Ya en 1967, Kohner, et al.³⁵ estudiaron el EEG de niños con CC antes y después del tratamiento quirúrgico. Ellos observaron que antes de la cirugía la mayoría de los casos mostraron registros EEG anormales consistentes en un ritmo de base lento, ondas agudas y trenes de espiga onda. Posteriormente, Sotaniemi²⁰ observó un EEG anormal en 45% de pacientes con CC con compromisos hemodinámicos severos, previo a la cirugía. Limperopoulos, et al.³⁶ también encontraron actividad epileptiforme en el 19% de 60 niños con CC estudiados antes de la cirugía. Estos datos son relevantes para este estudio debido a que ninguno de los casos estudiados por nosotros había sido intervenido quirúrgicamente. Recientemente, Ter Horst, et al.³⁷ realizaron un estudio de EEG de amplitud integrada (aEEG) en 61 recién nacidos a término portadores de CC cianógenas y acianógenas. Antes de la cirugía, la mayoría de los infantes mostraron un aEEG anormal con patrones de actividad de base, moderadamente anormales en el 45% de los sujetos y severamente anormales en 14% de los casos. En el 19% de los bebés se encontró actividad epileptiforme, siendo esta más frecuente en los pacientes con cardiopatías acianógenas. Mendieta, et al.¹⁹ estudiaron el EEG en una muestra de 30 niños entre 15 días y 12 años de edad con CC. Los autores encontraron que el 43.3% de los casos presentaban alteraciones en el EEG consistentes en inmadurez de la actividad de base, paroxismos focales y multifocales de ondas agudas y complejos espiga/onda lenta. Nuestros resultados coinciden con los mencionados anteriormente.

Con respecto a la valoración neurológica, el 97.6% de los casos con CCS fue calificado como anormal en un rango entre leve y severo. Según Mahle, et al.³⁸, las anomalías del SNC suelen ser frecuentes en pacientes con CCS, las cuales incluyen hipotonía, convulsiones y alteraciones en las imágenes de resonancia magnética (IRM), tales como infartos, leucomalacia periventricular y hemorragias.

En el presente estudio el área de motricidad gruesa fue la más afectada en todos los casos, en segundo lugar la motricidad fina, y, por último, el área de lenguaje, lo que coincide con los hallazgos neurológicos encontrados por otros autores. Limperopoulos, et al.^{36,39} observaron, en niños menores de 2 años portadores de CC severas y que

no habían recibido tratamiento quirúrgico correctivo, que en el 50% de los recién nacidos se presentaban anomalías neurológicas, entre ellas hipotonía, hipertonía, actividad nerviosa exaltada, asimetrías en la motricidad y disminución del reflejo de succión. En el grupo de lactantes se observó hipotonía, letargia y asimetría en la motricidad gruesa. Por otra parte, Dittrich, et al.⁴⁰ encontraron, en infantes cardiopatas candidatos a cirugía correctiva, anomalías neurológicas en general (33%), hipotonía (33%), hipertonía (17%), asimetrías (9%) y estrabismo (5%). Otros autores también han informado de la presencia de alteraciones neurológicas previo a cirugía en cohortes de pacientes afectados de diferentes CC (véase la revisión hecha por Donofrio y Massaro⁴¹).

En el presente estudio los análisis estadísticos de asociación entre los resultados del EEG y los de la valoración del neurodesarrollo entre cardiopatas y controles mostraron diferencias estadísticamente significativas así como un importante índice de riesgo en ambas pruebas en el caso de los pacientes con CCS (Tabla 3). Los niños del grupo CCS se encuentran bajo una situación de riesgo mucho mayor de padecer alteraciones en el neurodesarrollo así como alteraciones en la actividad EEG que los del grupo C. El análisis estadístico hecho aquí constituye un punto muy fuerte de nuestro trabajo, ya que en estudios anteriores no se suele emplear la estadística para apoyar las conclusiones alcanzadas.

Al aplicar el índice de Kappa de Cohen para determinar la posible asociación entre los diagnósticos de los registros del EEG y la valoración del neurodesarrollo y comparar entonces las CCS cianógenas con las no cianógenas, no obtuvimos significancia estadística alguna. Para esto puede haber dos explicaciones posibles: a) que la muestra, particularmente aquella conformada por las CC cianógenas, es pequeña, y b) que en ambos tipos de CC se presenten alteraciones EEG y del neurodesarrollo similares porque en ambos casos es altamente probable que se presente hipoxia cerebral. La cianosis en las CC cianógenas es el resultado de la mezcla de sangre oxigenada y no oxigenada, lo cual tiene como consecuencia una disminución en el aporte de oxígeno al cerebro. En las cardiopatías sin cianosis es el trastorno hemodinámico el que conduce a hipoperfusión cerebral y, por lo tanto, a diversos grados de hipoxia relativa.

Conclusiones

El objetivo de este trabajo fue comprobar la presencia de alteraciones del neurodesarrollo y del EEG en niños menores de 36 meses portadores de CCS en población mexicana. De la información aportada en este trabajo y

de acuerdo con trabajos anteriores^{17,19,20}, se observó que en la muestra estudiada un porcentaje considerablemente alto de niños con CCS pueden presentar alteraciones EEG y del neurodesarrollo. Las alteraciones en el EEG más comunes observadas se presentaron en las regiones frontocentrales y frontales, y estas fueron de tipo punta onda y se presentaron principalmente en aquellos pacientes con cardiopatías de tipo asociada. Estos a su vez presentaron el mayor número de alteraciones en el neurodesarrollo. De acuerdo con la valoración neuropsicológica, las principales áreas afectadas fueron motricidad gruesa y fina. Cabe mencionar aquí que se requiere un número mayor de estudios que incluyan, primero, el seguimiento de los pacientes, y segundo, la captación de muestras mayores. Estas investigaciones deben ser apoyadas con estudios de neuroimagenología como tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM), entre otros. Esta conjunción de recursos técnicos facilitaría enormemente precisar los focos anatómicos y funcionales de las alteraciones, lo cual es nuestro propósito en el futuro inmediato. Existen muy pocas investigaciones de este tipo, constituyendo el presente trabajo una primera fase de nuestras investigaciones.

Agradecimientos

Este trabajo recibió apoyo financiero del Fondo Semilla para la Investigación UAEMEX-UNTHSC 2012. Proyecto # 3303/2012 FSH.

Bibliografía

- Heusser F, Urcelay G, Arnaiz P, et al. Enfermedades del aparato cardiovascular. Parte XV. Pediatría Meneghello. 5.ª ed. Editorial Médica Panamericana; Bogotá, 1997.
- Buendía A. A propósito de las cardiopatías congénitas. Arch Cardiol Mex. 2005;75:387-8.
- Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1890-00.
- Daliento L, Mazzotti E, Mongillo E, Rotundo M, Dalla Volta S. Life expectancy and quality of life in adult patients with congenital heart disease. Ital Heart J. 2002;3:339-47.
- Wren C, O'Sullivan JJ. Survival with congenital heart disease and need for follow-up in adult life. Heart. 2001;85:438-43.
- Wray J, Sensky T. Congenital heart disease and cardiac surgery in childhood: effects on cognitive function and academic ability. Heart. 2001;85:687-91.
- Mahle WT, Wernovsky G. Long-term developmental outcome of children with complex congenital heart disease. Clin Perinatol. 2001;28:235-47.
- Wernovsky G, Stiles KM, Grauvreau K, et al. Cognitive development after the Fontan operation. Circulation. 2000;102:883-9.
- Wernovsky G, Shillingford AJ, Gaynor JW. Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease. Curr Opin Cardiol. 2005;20:94-9.
- Sharma R, Choudary SK, Mohan MR, et al. Neurological evaluation and intelligence testing in the child with operated congenital heart disease. Ann Thorac Surg. 2000;70:575-81.
- Hövels-Gurich HH, Konrad K, Skorzinski D, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, Seghaye MC. Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy. Ann Thorac Surg. 2007;83:1425-30.
- Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RF, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. Pediatrics. 2008;121:759-67.
- Villasís-Keever MA, Aquiles-Pineda R, Halley-Castillo E, Alva-Espinosa C. Frecuencia y factores de riesgo asociados a desnutrición de niños con cardiopatía congénita. Salud Pública Mex. 2001;43:313-23.
- Torres-Salas JC. Nutrición en niños con cardiopatía congénita. Pediatría. 2007;9:77-88.
- Licht DJ, Agner S, Montenegro LM, et al. Preoperative MRI abnormalities are common in full-term infants with severe CHD and resemble lesions in pre-term infants. Abstracts of the 10th International Child Neurology Congress; 2006; Montreal, Canada. Neuropediatrics. 2006;37 Suppl 1:1-183.
- Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, et al. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;137:529-37.
- Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, et al. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. N Engl J Med. 2007;357: 1928-38.
- Palencia R. Complicaciones neurológicas del paciente con cardiopatía. Rev Neurol. 2002;35:279-85.
- Mendieta Alcántara GG, Otero Ojeda GA, Colmenero M, et al. Alteraciones electroencefalográficas en niños con cardiopatías congénitas severas. Rev Ecuat Neurol. 2011;20:60-7.
- Sotaniemi KA. Five-year neurological and EEG outcome after open-heart surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985;48:569-75.
- Pressler RM, Boylan GB, Morton M, Binnie CD, Rennie JM. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. Clin Neurophysiol. 2001;112: 31-7.
- González de Dios J, Moya M, Vioque J. Factores de riesgo predictivos de secuelas neurológicas en recién nacidos a término con asfisia perinatal. Rev Neurol. 2001;32:210-6.
- Sinclair DB, Campbell M, Byrne P, Prasertsom W, Robertson CM. EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Clin Neurophysiol. 1999;110:655-9.
- Marret S, Parain D, Menard JF, et al. Prognostic value of neonatal electroencephalography in premature newborn less than 33 weeks of gestational age. Electroenceph Clin Neurophysiol. 1997;102:178-85.
- Legido A, Clancy RR, Berman PH. Neurologic outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. Pediatrics. 1991;88: 583-96.
- Jiménez R, Figueras J, Cañadel D, Bostet F, Cruz M. Factores pronósticos en la encefalopatía hipoxicoisquémica del recién nacido a término. Ann Esp Pediatr. 1989;31:189-95.
- Alvarado RG, Sánchez PC, Mandujano VM. EVANENE. Evaluación del neurodesarrollo del neonato. Manual 32 CBS. México: UAM Xochimilco; 2010.
- Rodríguez Hernández M. Pediatría. 2.ª ed. Madrid: Díaz Santos; 1986.
- Feiss JL. Measuring nominal scale agreement among many raters. Psychol Bull. 1971;76:378-83.
- Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G. Intellectual, neuropsychological, and behavioral functioning in children with tetralogy of Fallot. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133:449-55.
- Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G. Neurocognitive consequences of surgically corrected congenital heart defects: a review. Neuropsychol Rev. 2006;16:65-85.
- Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G. Neuropsychological performance in school-aged children with surgically corrected congenital heart disease. J Pediatr. 2007;151:73-8.
- Karsdorp PA, Everaerd W, Kindt M, Mulder BJM. Psychological and cognitive functioning in children and adolescents with congenital heart disease: a meta-analysis. J Pediatr Psychol. 2007;32:527-41.
- Van der Rijken R, Hulstijn-Dirkmaat G, Kraaimaat F, Nabuurs-Kohman L, Daniëls O, Maassen B. Evidence of impaired neurocognitive functioning in school-age children awaiting cardiac surgery. Dev Med Child Neurol. 2010;52:552-8.
- Köhner EM, Allen EM, Saunders KB, Emery VM, Pallis C. Electroencephalogram and retinal vessels in congenital cyanotic heart disease before and after surgery. Brit Med J. 1967;4:207-10.
- Limperopoulos C, Majnemer A, Shellell I, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkova C. Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. Pediatrics. 1999;103:402-8.
- Ter Horst HJ, Mud M, Roofthoof MT, Bos AF. Amplitude integrated electroencephalographic activity in infants with congenital heart disease before surgery. Early Hum Dev. 2010;86:759-64.
- Mahle WT, Tavani F, Zimmerman RA, et al. An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. Circulation. 2002;106: 109-14.
- Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkova C. Neurodevelopmental status of newborns with congenital heart defects before and after open heart surgery. J Pediatr. 2000;137:638-45.
- Dittrich H, Bühner C, Grimmer I, Dittrich S, Abdul-Khalik H, Lange PE. Neurodevelopmental 1 year old age in infants with congenital heart disease. Heart. 2003;89:436-41.
- Donofrio MT, Massaro AN. Impact of congenital heart disease on brain development and neurodevelopmental outcome. Int J Pediatr. 2010. Article ID 359390. doi: 10.1155/2010/359390. Publicado en línea agosto 24 2010. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2938447/?tool=pmcentrez>.

La aplicación temprana de analgesia no detiene el trabajo de parto en mujeres primigestas

Marcela Amparo Osuna-Zazueta¹, Francisco Javier Jaime-Alejo² e Iván Pérez-Neri^{3*}

¹Departamento de Anestesiología, Hospital General de Culiacán «Dr. Bernardo J. Gastelum», Culiacán, Sin.; ²Departamento de Investigación, Hospital General de Culiacán «Dr. Bernardo J. Gastelum», Culiacán, Sin.; ³Departamento de Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D.F.

Resumen

El dolor en el trabajo de parto repercute en el bienestar del binomio madre-feto. La analgesia peridural puede prevenirlo, pero algunos especialistas prefieren no aplicarla hasta que haya avanzado el trabajo de parto, para evitar que este pueda detenerse y deba realizarse una cesárea. Esto implica que la madre experimenta dolor hasta que la labor de parto ha avanzado lo suficiente. La cesárea ocasiona una mayor mortalidad materna; por ello, es importante evaluar la progresión del trabajo de parto cuando se aplica analgesia en una fase temprana o avanzada del mismo. En este estudio, se evaluó el efecto de la aplicación temprana o tardía de analgesia sobre la progresión del trabajo de parto. Se incluyeron pacientes primigestas que se encontraban en fase latente o activa del trabajo de parto. Se aplicó analgesia peridural con ropivacaína. Todas las pacientes completaron el trabajo de parto (fase latente: dilatación final de 10 cm [10-10 cm]; fase activa: dilatación final de 10 cm [10-10 cm]; $p = 0.812$). La proporción de pacientes que requirieron cesárea no fue distinta entre los grupos (cuatro en fase latente [7%] y ocho en fase activa [12%]; $p = 0.545$). Estos resultados sugieren que es confiable aplicar analgesia temprana sin comprometer la progresión del trabajo de parto.

PALABRAS CLAVE: Analgesia. Trabajo de parto. Cesárea. Ropivacaína. Primigestas. Dolor.

Abstract

Pain during labor alters the well-being of the mother and fetus. Peridural analgesia may prevent pain, but some physicians prefer to administrate this until labor has progressed in order to avoid blocking labor so a cesarean surgery would be required. In this case, the mother suffers pain until labor has progressed enough to apply analgesia. Thus, the mother suffers pain while labor has progressed enough. Cesarean surgery increases maternal morbidity, thus it is important to evaluate labor progression when analgesia is applied at an early or advanced stage of labor. This study evaluated the effect of early analgesia on labor progression. First pregnancies at a latent or active stage of labor were included. Ropivacaine peridural analgesia was applied. All the patients completed labor (latent labor: final dilation 10 cm (10-10 cm); active labor: final dilation 10 cm (10-10 cm); $p = 0.812$). The proportion of patients undergoing cesarean surgery was not different between the groups (four in latent labor (7%), eight in active labor (12%); $p = 0.545$). Our results suggest that early analgesia may be applied without compromising labor progression. (Gac Med Mex. 2013;149:613-6)

Corresponding autor: Iván Pérez-Neri, ivanperezneri@hotmail.com

KEY WORDS: Analgesia. Labor. Cesarean surgery. Ropivacaine. First pregnancy. Pain.

Correspondencia:

*Iván Pérez-Neri

Departamento de Neuroquímica.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur, 3877

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

E-mail: ivanperezneri@hotmail.com

Fecha de recepción: 08-08-2013

Fecha de aceptación: 19-09-2013

Introducción

El trabajo de parto es un proceso fisiológico a través del cual el feto es expulsado del útero; se define como la suma de las fuerzas ejercidas por las contracciones que promueven la expulsión del producto viable por vía vaginal¹.

Cuando el dolor durante el trabajo de parto no es controlado, produce una serie de alteraciones en la homeostasia materna que repercuten en el bienestar del binomio madre-feto; las más relevantes son: hiperventilación con hipocapnia materna, aumento del consumo de oxígeno y del gasto cardíaco de la paciente embarazada, elevación de las concentraciones plasmáticas de β -endorfinas y catecolaminas e incrementos de los niveles de renina, mayor incidencia de acidosis materna y fetal, distocias obstétricas y prolongación del trabajo de parto². Las estimulaciones nociceptivas segmentaria y suprasegmentaria provocan hipertonía muscular, hiperventilación y la estimulación del sistema simpático, cuyos efectos deletéreos para la madre y el feto comprenden un aumento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial, del gasto cardíaco y del consumo de oxígeno³.

La analgesia peridural es eficaz para aliviar los dolores del parto; aunque existen muchos otros métodos, como la analgesia inhalatoria, parenteral e intratecal, la analgesia peridural es el mejor para controlar el dolor durante el trabajo de parto. La analgesia peridural previene el aumento de las catecolaminas circulantes y las β -endorfinas, bloqueando las aferencias hipotalámicas que desencadenan la reacción de estrés. Además, previene el aumento de los niveles sanguíneos de las hormonas corticoadrenales, al contrario de lo que ocurre con los métodos de analgesia parenteral⁴.

Sin embargo, algunos especialistas prefieren no aplicar la analgesia hasta que haya comenzado la fase activa del trabajo de parto, para evitar que este pueda ser retrasado o detenido por dicha intervención, en cuyo caso sería necesario realizar una cesárea, con los riesgos que implica. Esto conlleva que la madre experimente dolor (intenso en ocasiones) mientras la labor de parto no haya avanzado lo suficiente para que la analgesia pueda ser aplicada, sin el riesgo de que aumente el requerimiento de cesáreas.

Durante los últimos 30 años, la frecuencia de cesáreas ha incrementado, pasando del 2-5% a principios de la década de 1960 al 20-25% en la actualidad. Si bien esta operación por lo general permite salvar al feto, ocasiona una mayor mortalidad materna que el parto

por vía vaginal, especialmente en el caso de las cesáreas de urgencia, donde el riesgo se multiplica por seis con respecto a la cesárea programada⁵.

Por estas razones, es importante evaluar la diferencia existente en la progresión del trabajo de parto entre mujeres que reciben analgesia en una fase temprana de la labor de parto y aquellas que la reciben al haber alcanzado la fase activa, para que, en caso de que dicha diferencia sea poco relevante, los especialistas tengan certeza sobre la confiabilidad de aplicar analgesia temprana, para evitar las complicaciones asociadas al dolor de parto sin comprometer la progresión del mismo.

Material y métodos

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Investigación y cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki. Se realizó un estudio comparativo, longitudinal, prospectivo y observacional de las pacientes primigestas del Hospital General de Culiacán «Bernardo J. Gastelum» (Sinaloa, México) que se encontraban en trabajo de parto inicial.

Se incluyeron pacientes primigestas de 15 a 40 años de edad que presentaran trabajo de parto y dilatación cervical, con producto único en presentación cefálica y consentimiento informado para analgesia obstétrica; se excluyeron las pacientes con cualquier indicación para cesárea, enfermedad sistémica, alteración hemodinámica, infección en el sitio de punción o negativa a la analgesia obstétrica; se eliminaron aquellas pacientes con fallo del bloqueo peridural o alergia al anestésico local. Las pacientes fueron clasificadas según se encontraran en fase latente (dilatación cervical < 4 cm) o activa (dilatación cervical > 4 cm) del trabajo de parto, como se había realizado en estudios previos^{6,7}.

La técnica para el procedimiento anestésico se describe a continuación: se colocó a la paciente en decúbito dorsal con flexión de rodillas y con la barbilla en el pecho; se localizó el espacio intervertebral, previa asepsia y antisepsia con yodovínipirrolidona; se infiltró el espacio intervertebral atravesando la piel y los tejidos profundos con la lidocaína al 2% bajo previa aspiración evitando la absorción de algún vaso; una vez localizado e infiltrado el espacio, se introdujo la aguja de Tuohy, de calibre 17, con la técnica de Pitkin, localizando el espacio peridural; al llegar a este, se aspiró y a continuación se introdujo la ropivacaína al 2% (21 mg) por vía peridural, se retiró la aguja de Touhy, se colocó el catéter peridural y posteriormente se fijó a la espalda de la paciente con tela adhesiva o microport.

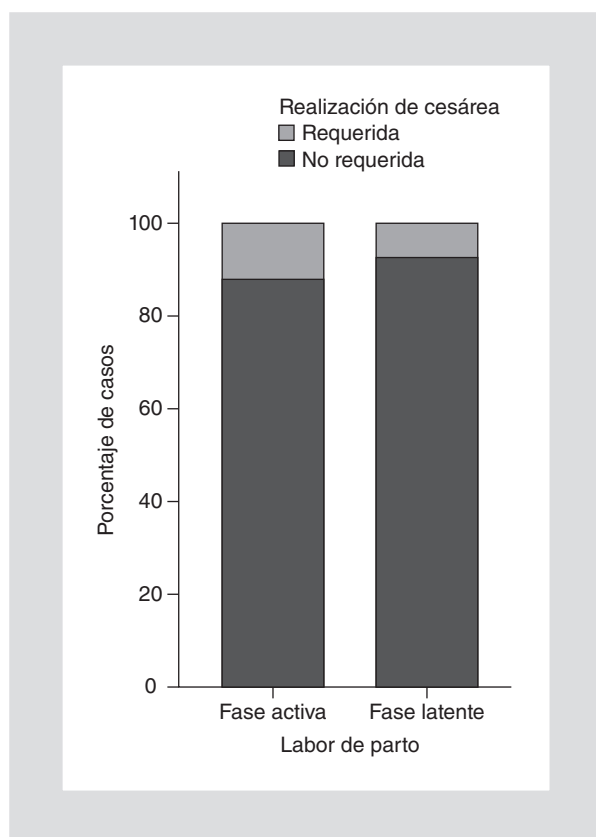


Figura 1. Proporción de pacientes que requirieron cesárea después de haber recibido analgesia peridural en la fase latente o activa del trabajo de parto. No hubo diferencia entre los grupos ($p = 0.545$). Ninguna de las cesáreas realizadas tuvo alguna causa relacionada con la aplicación de analgesia o la progresión del trabajo de parto.

Análisis estadístico

Se comparó la dilatación final de las pacientes de ambos grupos con la U de Mann-Whitney. La proporción de casos que requirieron cesárea se comparó con la prueba exacta de Fisher. Todas las pruebas se realizaron con el programa SPSS 15. Los resultados se expresaron como mediana (25-75%).

Resultados

En este estudio, se incluyeron 117 pacientes primigestas con trabajo de parto; 52 pacientes (44%) se encontraban en fase latente (dilatación cervical < 4 cm) y 66 (56%), en fase activa (dilatación cervical > 4 cm). El rango de edad de las pacientes estuvo comprendido entre los 15 y los 35 años, con un promedio de 21.56 ± 4.56 años.

Independientemente de la fase en la que se aplicó la analgesia, todas las pacientes completaron el trabajo de

parto; quienes se encontraban en fase latente terminaron con una dilatación de 10 cm (10-10 cm), al igual que las que se encontraban en fase activa (10 cm [10-10 cm]; $p = 0.812$). Solo 10 pacientes (cuatro en fase latente y seis en fase activa) presentaron una dilatación final de 8 o 9 cm.

La proporción de pacientes que requirieron cesárea tendió a ser menor entre las pacientes que se encontraban en fase latente, pero no fue distinta entre los grupos (cuatro en fase latente [7%] y ocho en fase activa [12%]; $p = 0.545$) (Fig. 1). Las causas de las 12 cesáreas realizadas fueron: desproporción cefalopélvica ($n = 5$), macrosomía ($n = 4$), sufrimiento ($n = 2$) y bradicardia fetales ($n = 1$).

Discusión

En este estudio, se evaluó si la progresión del trabajo de parto se detiene al administrar analgesia en una fase temprana (latente) comparando con una fase más avanzada (activa), para evaluar la confiabilidad de esta intervención para evitar las complicaciones asociadas al dolor de parto sin comprometer la progresión del mismo.

Independientemente de la fase del trabajo de parto en la que se administró la analgesia, todas las pacientes incluidas completaron el trabajo de parto, pues mostraron una dilatación cervical final de 10 cm, lo que indica que la analgesia no detuvo el trabajo de parto, como podría pensarse.

No solo la dilatación cervical final indica que se completó el trabajo de parto; de haber sido bloqueado por la analgesia, habría aumentado la frecuencia de cesáreas debidas al arresto de la labor de parto. Sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre la fase del trabajo de parto (latente o activa) en la que se aplicó la analgesia y la realización de cesárea (Fig. 1). Aunque este hallazgo requiere ser confirmado con un mayor tamaño de muestra, la tendencia observada favorece la aplicación de analgesia, pues el grupo que la recibió mostró una frecuencia de cirugías menor.

Más aún, las causas de las cesáreas que se realizaron fueron desproporción cefalopélvica, macrosomía, sufrimiento y bradicardia fetal, es decir, ninguna de ellas estuvo relacionada con alguna falla para completar el trabajo de parto, por lo que los resultados no sugieren un efecto indeseable de la analgesia en este sentido.

Adicionalmente, la dilatación cervical (mayor o menor a 4 cm) no tuvo relación con la frecuencia de cesárea, lo que concuerda con los resultados de Carvalho, et al.⁸. También se ha reportado que la analgesia peridural extiende el tiempo de labor e incrementa los

requerimientos de oxígeno y oxitocina, pero no aumenta los riesgos de cesárea o parto instrumentado⁹. En nuestro estudio, se observó que todas las pacientes completaron el trabajo de parto, más allá del tiempo total de labor, por lo que la analgesia no mostró un efecto no deseado en este sentido.

Estos resultados sugieren que es confiable aplicar analgesia temprana para evitar las complicaciones asociadas al dolor de parto sin comprometer la progresión del mismo.

Conflictos de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

Bibliografía

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. *Obstetricia de Williams*. México, D.F.: McGraw Hill; 2005.
2. Aldrete JA. *Texto de Anestesiología Teórico-Práctico*. México, D.F.: Manual Moderno; 2005.
3. Miller RD. *Anestesia en Obstetricia*. México, D.F.: Trillas; 2004.
4. Boulay G, Simon L, Hamza J. *Encyclopedie Medico-Chirurgicale*. París: Elsevier; 2002.
5. Malloy MH, Rhoad GG, Shramm W, Lang G. Increasing cesarean section rates in very low birth weight infants: effects on outcome. *J Am Med Assoc*. 1939;112:1475-8.
6. Beilin Y, Mungall D, Hossain S, Bodian CA. Labor pain at the time of epidural analgesia and mode of delivery in nulliparous women presenting for an induction of labor. *Obstet Gynecol*. 2009;114:764-9.
7. Zhang J, Landy HJ, Branch DW, et al. Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2010;116:1281-7.
8. Carvalho B, Cohen SE, Giarrusso K, Durbin M, Riley ET, Lipman S. Ultralight patient-controlled epidural analgesia during labor: effects of varying regimens on analgesia and physician workload. *J Obstet*. 2005;14:223-9.
9. Kukuku K, Demirok H. Effects of epidural anesthesia on labor progress. *Pain Manag Nurs*. 2008;9:10-6.

Incidencia de las cardiopatías congénitas y los factores asociados a la letalidad en niños nacidos en dos hospitales del Estado de México

Gustavo Gabriel Mendieta-Alcántara¹, Elia Santiago-Alcántara³, Hugo Mendieta-Zerón³, Ramsés Dorantes-Piña³, Gabriela Ortiz de Zárate-Alarcón⁴ y Gloria A. Otero-Ojeda^{2*}

¹Instituto de Salud del Estado de México e Instituto Materno Infantil del Estado de México, Toluca, Edo. de México; ²Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Edo. de México; ³Instituto de Salud del Estado de México, México, D.F.; ⁴Hospital General «Dr. Manuel Gea González», Secretaría de Salud, México, D.F.

Resumen

Se estudiaron la incidencia, la sobrevida y los factores de riesgo para la mortalidad en una cohorte de recién nacidos (RN) durante un periodo de cinco años, nacidos en dos hospitales: un hospital general de segundo nivel y un hospital materno perinatal de tercer nivel, ambos de la ciudad de Toluca. Se realizó un análisis de Kaplan-Meier para la sobrevida y regresión de Cox para calcular el riesgo de muerte según diferentes factores.

La incidencia general encontrada fue de 7.4 x 1,000 nacidos vivos. En los RN prematuros la incidencia fue de 35.6 x 1,000 y la de los RN a término fue de 3.68 x 1,000. La cardiopatía más frecuente fue la persistencia de conducto arterioso en el grupo general, así como en los RN pretérmino; en los RN a término la de más frecuencia fue la comunicación interarticular. La mortalidad específica asociada a los pacientes cardiopatas fue del 18.64%; el seguimiento fue de 579 días, y, siguiendo el método de Kaplan-Meier se encontró una media de supervivencia de 437.92 días, con intervalos de confianza (IC) al 95% de 393.25 a 482.6 días con un error estándar de 22.79 días; la probabilidad acumulada de supervivencia fue de 0.741, con un error estándar de 0.44. En la regresión de Cox dos variables tuvieron un alto cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio [HR]): la presencia o no de cianosis y el hospital en donde fueron atendidos los RN.

PALABRAS CLAVE: Cardiopatías congénitas. Incidencia. Supervivencia.

Abstract

We studied the incidence, survival, and risk factors for mortality in a cohort of infants for a period of five years, born in two hospitals, one a second-level General Hospital, the second a tertiary perinatal hospital, both in the City of Toluca. The analysis of survival was performed with the Kaplan-Meier method, and Cox regression was used to estimate the risk of death according to different factors.

We found an overall incidence of 7.4 per 1,000 live births; in preterm infants, the rate was 35.6 per 1,000, and in term newborns it was 3.68 per 1,000. The most common heart disease was the ductus arteriosus in the overall group and in preterm infants; in term newborns the most common was the atrial septal defect. The specific mortality was 18.64%, follow-up was 579 days, where we found, according to Kaplan-Meier, survival of an average of 437.92 days, with 95% confidence intervals of 393.25 to 482.6 days, with a standard error of 22.79 days; the cumulative probability of survival was 0.741, with a standard error of 0.44. In Cox regression, two variables had a high hazard ratio (HR): these were the presence or absence of cyanosis and the hospital where they were treated as newborns. (Gac Med Mex. 2013;149:617-23)

Corresponding autor: Gloria A. Otero-Ojeda, oeog45@gmail.com

KEY WORDS: Congenital heart disease. Incidence. Survival.

Correspondencia:

*Gloria A. Otero-Ojeda

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma del Estado de México

Paseo Tollocan s/n y Jesús Carranza

Col. Moderna de la Cruz, C.P. 50180, Toluca, Edo. de México

E-mail: oeog45@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 22-08-2013

Fecha de aceptación: 12-09-2013

Introducción

Una cardiopatía congénita se define como una anomalía en la estructura cardiocirculatoria o en la función que abarca el corazón y los grandes vasos, y que está presente en el nacimiento, aunque se descubra posteriormente, en el transcurso de la vida del portador de la malformación. La verdadera incidencia de la malformación cardiovascular congénita es difícil de determinar por las dificultades de su definición^{1,2}.

El 3-4% de todos los RN presentan una malformación congénita importante al nacer, siendo las cardiopatías las más frecuentes en diferentes países³; en México, según un estudio realizado en la última década del siglo pasado, las cardiopatías ocupan el segundo lugar, solo superadas por las malformaciones del sistema nervioso central⁴.

Hacia la década de 1980 y antes, la prevalencia encontrada era de un máximo de 4 por 1,000 nacidos vivos; actualmente se acepta una incidencia variable del 0.8-1.4%, lo cual quiere decir que dicha prevalencia va en aumento, probablemente por la mayor precisión diagnóstica actual^{2,5-10}. Esto indica que, de cada 1,000 nacidos vivos, 8-14 tendrán una cardiopatía congénita, pero se debe tomar en cuenta que cuanto más prematuro sea el RN, más probabilidad tendrá de padecer una cardiopatía congénita. Godfrey, et al., en 2010, establecieron una prevalencia de 43 por 1,000 en prematuros de muy bajo peso al nacer ($\leq 1,500$ g)¹¹. Si la detección se establece en la etapa fetal, la tasa es más alta que en los RN vivos; en un estudio realizado en 2007 en la ciudad de Monterrey llegó al 3.2%⁷. En China, la prevalencia fetal reportada por Yang fue de 8.2 por 1,000, casi igual que la encontrada en los RN vivos, aunque reportó una prevalencia en óbitos de 168.8 x 1,000¹².

Las cardiopatías congénitas son una causa importante de muerte infantil; en los portadores de las mismas la mortalidad puede ser alta y variable: Hamanni, en Túnez, encontró el 23.8% de muerte asociada a niños cardiopatas¹³ y en Navarra se encontró una mortalidad asociada del 10%¹⁴.

Por otra parte, el 21.2-25% de pacientes con enfermedad cardíaca congénita, principalmente con cardiopatías significativas, tienen anomalías extracardíacas, síndromes malformativos o cromosomopatías, que complican el cuidado de los enfermos e incrementan la mortalidad^{8,15}.

En cuanto a la frecuencia de aparición de las cardiopatías, especialmente de las más frecuentes, es decir, la comunicación interventricular (CIV), la comunicación interauricular (CIA) y el conducto arterioso permeable (CAP), tiende a cambiar en función del lugar en donde se haga el estudio, las alteraciones asociadas y la

edad de los pacientes. Por ejemplo, en 2002, Hoffmann reportó que la CIV es la más frecuente, seguida por el CAP y, en tercer lugar, la CIA², mientras que en Costa Rica se reportó la CIA como la más frecuente¹⁶.

Nuestro estudio se justifica en el sentido de que no existen antecedentes publicados de la epidemiología de las cardiopatías congénitas en el Estado de México, y son pocos los que hay sobre todo el país.

Metodología

Se realizó un estudio clasificado como cohorte retrospectiva, para determinar la incidencia de cardiopatías congénitas en el Hospital General «Lic. Adolfo López Mateos», de la ciudad de Toluca, y el Hospital Materno Perinatal «Mónica Pretelini», de la misma ciudad, con el objetivo de determinar:

- Las cardiopatías más frecuentes.
- La tasa de mortalidad en los RN asociada con cardiopatía congénita.
- La sobrevida en estos pacientes.
- Los factores asociados con más fuerza a la presencia de mortalidad específica en los RN con cardiopatía congénita.

Procedimiento

Previo autorización del Comité de Investigación y Enseñanza de ambos hospitales, se estudiaron los registros y expedientes de los RN durante el periodo de enero de 2006 a diciembre de 2010, procedentes del archivo clínico del Hospital General «Lic. Adolfo López Mateos», un hospital de Toluca de segundo nivel que dejó de dar servicio en diciembre de 2008, y del Hospital Materno Perinatal «Mónica Pretelini», un hospital de tercer nivel que comenzó a dar servicio en enero de 2009. Se seleccionaron los expedientes de los neonatos portadores de una cardiopatía congénita. La cardiopatía fue detectada inicialmente por el neonatólogo adscrito al Servicio de Neonatología y confirmada por un cardiólogo pediatra mediante un ecocardiograma; en algunos pacientes se realizó además una angiotomografía. Se analizaron las variables para alcanzar los objetivos mencionados. Se consideraron como factores a estudiar probablemente asociados a la mortalidad en cardiopatas congénitos los siguientes: Apgar al minuto y a los 5 min, cianosis, edad gestacional, vía de nacimiento, hospital de atención, alteraciones congénitas y cromosómicas asociadas, peso, sexo y número de defectos en la cardiopatía. Las variables continuas, ordinales o discretas se dicotomizaron, en este sentido: se consideró RN a término el producto

Tabla 1. Tasas de prevalencia o incidencia x 1,000 RN vivos según los diferentes autores y lugares

Dilber (Croacia) ¹³	7.2 x 1,000
Capozzi (Campania) ¹⁴	11.1 x 1,000*
Kapoor (India) ¹⁵	26.4 x 1,000*
Baltaxe y Zarante (Colombia) ¹⁶	1.2 x 1,000*

*p < 0.05 (en comparación con la incidencia encontrada en nuestro trabajo).

vivo que tuviera 37 semanas o más de gestación y RN pretérmino el producto vivo con 36.6 semanas o menos de gestación; se estableció como anormal un Apgar al minuto menor de 7; el peso se consideró normal o anormal de acuerdo con las tablas de Jurado-García, que se encuentran referidas en la norma oficial mexicana NOM-007-SSA2-1993¹⁷; el número de defectos cardíacos se dicotimizó en si tenían uno o más de los mismos.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva a través de tabulación de los datos y se obtuvieron la frecuencias y porcentajes de las cardiopatías específicas encontradas; asimismo, se calcularon la incidencia de las cardiopatías congénitas y la mortalidad específica asociada.

Se comparó la incidencia encontrada en el estudio con las diferentes incidencias y prevalencias reportadas por diversos autores.

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para el estudio de la supervivencia del grupo en general y con este método se realizó la gráfica correspondiente, además de calcular la media de supervivencia con sus respectivos IC. Se calcularon los HR para cada una de las variables que se consideraron que podrían tener peso en la letalidad a través de la regresión de Cox; también se calcularon los IC y la significancia estadística de los HR. Se tomó como significativa una $p \leq 0.05$.

La base de datos se trabajó con el programa Excel 2010. Para comparar los porcentajes de incidencias y prevalencias, utilizamos la prueba binomial de la versión 6 del programa estadístico Epiinfo. El método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox se desarrollaron en el programa SPSS (versión 17.0) y se corroboraron con el *software* R commander.

Resultados

En el periodo estudiado, que comprende de enero de 2006 a diciembre de 2010, nacieron, en ambos

hospitales, 23,926 niños vivos; 177 de ellos fueron diagnosticados con cardiopatías congénitas diferentes y 99 fueron prematuros (55.93%). La incidencia de cardiopatías congénitas en el periodo estudiado fue de 7.4 x 1,000 nacidos vivos. La tabla 1 muestra una comparación entre las prevalencias o incidencias encontradas en diferentes partes del mundo y las nuestras.

En los cinco años nacieron 2,782 prematuros vivos (de 22 a 36 semanas), así que la incidencia de prematuros fue de 35.6 x 1,000 (3.56%). En ese mismo periodo hubo 21,144 RN a término, con una incidencia de 3.68 x 1,000 (0.368%). La diferencia de porcentajes tiene significancia estadística ($p < 0.0001$).

La tabla 2 muestra las cardiopatías o combinación de cardiopatías encontradas. La más frecuente en general fue el conducto arterioso persistente; también fue la más frecuente en los RN pretérmino, pero en los RN a término pasó al tercer lugar (en este grupo fueron predominantes la CIA y, después, la CIV).

Egresaron por defunción 33 pacientes, para una mortalidad general por cardiopatías del 0.14% y una mortalidad específica en pacientes cardiopatas del 18.64%. En la tabla 3 se muestran las diferentes variables analizadas en el estudio que pudieron ser factores que influyeran en la mortalidad; en esta tabla observamos que, de los 177 pacientes, se presentaron 45 RN con Apgar menor de 7 (25.42%), 16 cianóticos (9.04%), 126 pacientes se obtuvieron por cesárea (71.19%), 54 tuvieron alteraciones congénitas asociadas (30.51%), 83 tuvieron peso anormal (46.89%) (de estos, 66 [37.29%] tuvieron peso bajo y 17 [9.6%], peso alto), 79 fueron del sexo femenino (44.63%), 79 tuvieron más de un defecto cardíaco (44.63%), 74 neonatos nacieron en el Hospital General «Lic. Adolfo López Mateos» (41.81%) y 103, en el Hospital Materno Perinatal «Mónica Pretelini» (58.19%).

Se hizo un seguimiento de hasta 579 días y se encontró una media de supervivencia de 437.92 días, con un error estándar de 22.79 días; los IC al 95% abarcaron de 393.25 a 482.6 días; y la probabilidad acumulada de supervivencia hacia el final del periodo fue de 0.741, con un error estándar de 0.044 (Fig. 1).

En la tabla 3 también se visualiza el riesgo de muerte que tuvieron los pacientes de acuerdo con la regresión de Cox. Observamos que solo dos variables tuvieron un HR alto: la presencia de cianosis y la atención en un hospital de segundo nivel, en comparación con un hospital de mayor infraestructura. Tener dos o más defectos se acercó a la significancia, pero no llegó a la misma. Las demás variables no tuvieron peso en la mortalidad.

En la tabla 4 se muestran las alteraciones congénitas o cromosómicas que se asociaron en nuestros pacientes.

Tabla 2. Tipo de cardiopatía de acuerdo con el diagnóstico por edad gestacional

Cardiopatía	RN pretérmino	RN término*	Total
CAP	32	10	42
CIA	16	24	40
CAP/CIA	25	9	34
CIV	6	11	17
CIA/CIV	4	10	14
CAP/CIA/CIV	7	2	9
CAP/CIV	4	1	5
Atresia pulmonar con septo íntegro	1	2	3
Tetralogía de Fallot	1	2	3
Enfermedad de Ebstein	0	2	2
Canal atrioventricular/CAP	2	0	2
Atresia tricuspídea de tipo 1a	0	1	1
Tetralogía de Fallot/CIA	0	1	1
Atresia tricuspídea de tipo 1c/CAP	0	1	1
Ebstein/CAP/CIV	0	1	1
Ventrículo único/CIA/PCA	0	1	1
Ventrículo único/PCA	1	0	1
Total	99	78	177

*Término: ≥ 37 semanas.

CAP: conducto arterioso persistente.

Las más frecuentes fueron la fetopatía diabética y el síndrome de Down; se realizaron 22 diagnósticos con enfermedades únicas o en combinación.

Discusión

Las cardiopatías congénitas constituyen la mayor causa de malformaciones congénitas en el nacimiento. Según diferentes reportes, la incidencia y prevalencia van del 0.8 al 1%; en este estudio encontramos una prevalencia de $7.3 \times 1,000$ (0.73%) de los RN vivos. Dilber, et al.¹⁸, en Croacia, reportaron un 0.72%, que no es diferente estadísticamente de lo encontrado en este estudio.

Hay diferencias respecto a la tasa de incidencia que reportan Capozzi, et al.¹⁹ en la región de Campania ($11.1 \times 1,000$ RN vivos), así como con Kapoor, et al.²⁰, que reportan una prevalencia de $26.4 \times 1,000$ en la India. Así mismo, nuestros resultados difieren de Bal-taxe y Zarante²¹, que reportaron una incidencia más baja en Colombia, de $1.2 \times 1,000$ RN afectados de cardiopatías congénitas.

En cuanto al tipo de cardiopatía, las más frecuentes fueron el CAP y después la CIA. En prematuros el CAP fue la afección que más se presentó; sin embargo, en los RN a término las que predominaron fueron la CIA y la CIV. Oyen, et al.²² reportan como más prevalentes los defectos septales, principalmente los interventriculares, seguidos de los interauriculares y, en tercer lugar, en su serie, el CAP. Bhandari, et al. también mencionan el conducto arterioso como la malformación congénita más frecuente en RN prematuros²³, lo cual concuerda con nuestro estudio en el sentido de que los prematuros tienen una mayor probabilidad de tener CAP que los RN a término; sin embargo, los defectos predominantes pueden variar dependiendo del lugar donde se realice el estudio, pues, como hemos mencionado, en Costa Rica predomina la CIA¹⁶.

En los pacientes captados observamos un aumento importante de Apgar bajo, tanto al minuto como a los 5 min; al minuto se observó una prevalencia de $254 \times 1,000$ y a los 5 min, cuando ya había recuperación de un número importante de cardiopatas, la

Tabla 3. Regresión de Cox en los factores probablemente asociados a la mortalidad

Variable		Defunción	Vivos	HR	IC 95% inferior	IC 95% superior	Probabilidad
Apgar bajo al minuto	Sí	11	34	1.46	0.65	3.19	0.36
	No	22	110				
Apgar bajo a los 5 min	Sí	2	11	0.47	0.097	2.33	0.36
	No	31	133				
Cianosis	Sí	7	9	5.59	1.92	16.29	0.0016*
	No	26	135				
Prematurez	Sí	20	79	1.43	0.64	3.18	0.38
	No	13	65				
Vía de nacimiento	C	26	104	1.17	0.5	2.78	0.71
	P	7	40				
Hospital de atención	A†	21	53	8.16	3.53	18.85	8.78 x 10 ⁻⁷ *
	B‡	12	91				
Alteraciones congénitas asociadas	Sí	11	43	1.77	0.74	4.22	0.2
	No	22	101				
Peso normal	No	14	69	0.95	0.45	2.02	0.89
	Sí	19	75				
Sexo	F	18	61	1.07	0.52	2.2	0.78
	M	15	83				
Dos o más defectos	Sí	20	59	2.03	0.88	4.7	0.098
	No	13	85				

*Significancia estadística.

†Hospital General «Lic. Adolfo López Mateos».

‡Hospital Materno Perinatal «Mónica Pretelini».

prevalencia se situó en 73 x 1,000. Se trata de valores diferentes a los reportados por Vázquez-Niebla, et al.²⁴ en Cuba, que estudiaron un grupo control de productos de 450 mujeres sanas y la prevalencia de Apgar bajo al minuto fue de 15.55 x 1,000 y a los 5 min, de 6.67 x 1,000. Así pues, los cardiópatas parecen predispuestos a tener Apgar bajo, y si bien se recuperó la mayoría, hay que seguir su evolución futura para diagnosticar prontamente las probables secuelas.

En EE.UU., Shapiro-Mendoza menciona una prevalencia de prematurez general de 125 x 100,0²⁵; en nuestros pacientes cardiópatas la frecuencia de prematurez alcanzó 559 x 1,000, lo cual es muy significativo y quiere decir que probablemente los niños cardiópatas tienen tendencia a nacer prematuramente, y es conocido que los RN prematuros tienen la predisposición de tener CAP.

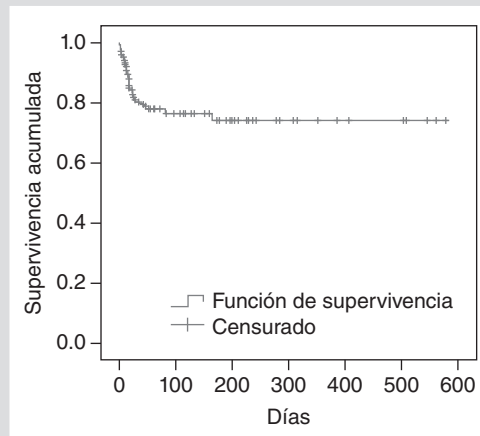
**Figura 1.** Función de supervivencia en el grupo de niños cardiopatas.

Tabla 4. Enfermedades asociadas a las cardiopatías en el nacimiento

Alteración congénita y/o cromosómica	Número de RN	Porcentaje
Sin alteración asociada	123	69.49%
Fetopatía diabética	11	6.21%
Síndrome de Down	11	6.21%
Síndrome dismórfico	7	3.95%
Macrosomía	5	2.82%
Pie talo	2	1.13%
Síndrome dismórfico, atrofia cerebral, lisencefalia	2	1.13%
Gastrosquisis	1	0.56%
Fetopatía diabética, error innato de metabolismo	1	0.56%
Dandy Walker y síndrome dismórfico	1	0.56%
Microcefalia	1	0.56%
Paladar hendido	1	0.56%
Fetopatía diabética, riñón ectópico derecho	1	0.56%
Síndrome de Patau, hipotiroidismo	1	0.56%
Labio y paladar hendido	1	0.56%
Pie equino varo bilateral	1	0.56%
Síndrome dismórfico, paladar hendido, holoprosencefalia	1	0.56%
Trisomía 18	1	0.56%
Hidrocefalia	1	0.56%
Agnesia ótica	1	0.56%
Holoprosencefalia	1	0.56%
Encefalocele	1	0.56%
Fetopatía alcohólica, síndrome dismórfico	1	0.56%

En este sentido, hemos incluido el conducto arterioso dentro de las cardiopatías congénitas, pues si bien es una estructura que permanece abierta durante la vida fetal para desviar la sangre del lecho pulmonar a la aorta descendente, en el nacimiento fisiológicamente no es necesaria y tiende a constreñirse rápidamente; incluso en los prematuros es una estructura que puede incidir negativamente en el estado de salud y únicamente se consideraría necesaria su permeabilidad en el caso de cardiopatías congénitas complejas²⁶. Existen publicaciones que mencionan que el CAP es causa de morbilidad cardíaca y extracardíaca^{27,28} e incluso mortalidad en los RN prematuros²⁹.

Por otra parte, la prevalencia de cardiopatías entre los pacientes prematuros es casi 10 veces más que la encontrada en los pacientes a término, lo cual nos obliga a estar muy atentos para diagnosticar estas

entidades con más detenimiento en los pacientes con prematuridad.

En nuestra serie el número de productos obtenidos por cesáreas fue muy alto: en porcentaje hablamos del 73.45%. Aunque no estudiamos las causas de las cesáreas, es evidente que estuvieron muy por encima del nivel establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1985: el 15% se considera un porcentaje aceptable de cesáreas; hoy en día se piensa que tal vez un 20% de cesáreas sea el número aceptable³⁰. Según las estadísticas mundiales de la OMS y la Organización Panamericana de la Salud de 2007, la tasa global de cesáreas en América Latina es del 35% del total de nacimientos anuales, por lo que en nuestro hospital, entre los pacientes cardiopatas, el número de cesáreas superó con mucho lo recomendado y la tasa global de nuestra región³¹. En cuanto al sexo, si bien

encontramos predominio de los varones, no hubo significancia estadística, tal como encontraron Martínez-Olorón, et al. en Navarra¹⁴.

Las cardiopatías congénitas son la segunda causa de muerte en México, según las estadísticas vitales del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI)³². Asimismo, la mortalidad de los pacientes portadores de cardiopatía congénita es relativamente alta en nuestros pacientes (18.64%); Martínez Olorón, et al. reportaron, en Navarra, un 10%¹⁴, pero Hammami, et al.¹³, en Túnez, el 23.8%. Por otra parte, en nuestro estudio encontramos que la mortalidad estuvo influenciada básicamente por dos situaciones: en primer lugar, el hospital en que se atendió a los pacientes, pues la infraestructura y el personal especializado resultaron muy importantes. El Hospital General «Lic. Adolfo López Mateos» era un hospital de segundo nivel, con menor capacidad de espacio, recursos humanos y materiales que el actual Hospital Materno Perinatal «Mónica Pretelini», que es un hospital de nivel terciario con atención especializada a la mujer y al RN. En segundo lugar, la presencia de cianosis fue un factor que influyó significativamente en la mortalidad, pues eran pacientes con cardiopatías complejas *per se* y con pronóstico menos favorable que el resto de cardiopatías. Debemos hacer hincapié en que en los hospitales que analizamos no existía Servicio de Hemodinamia o Cirugía Cardíaca, por lo que los cardiopatas fueron tratados con soporte vital y medicamentos; cuando necesitaban cirugía de urgencia, había que trasladarlos, razón por la cual no analizamos los resultados quirúrgicos. En la mortalidad no influyeron, como muestran los resultados, la presencia o no de Apgar bajo, la prematurez, la vía de nacimiento, las alteraciones congénitas asociadas, el peso anormal, la presencia de dos o más defectos, ni tampoco el sexo masculino o femenino.

Bibliografía

- Webb GD, Smallhorn JF, Therrien J, Redington AN. Congenital Heart Disease. En: Libby P, Bonoe R, Mann DL, Zipes DP, eds. Braunwald's Heart disease a textbook of cardiovascular medicine. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1561-624.
- Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002;39(12):1890-900.
- Guerchicoff M, Marantz P, Infante J, et al. Evaluación del impacto del diagnóstico precoz de las cardiopatías congénitas. Arch Argent Pediatr. 2004;102:445-70.
- Arredondo de Arreola G, Rodríguez Bonito R, Treviño Alanís MG, Arreola Arredondo B, Astudillo Castillo G, Russildi JM. [Congenital malformations in living newborns]. Bol Med Hosp Infant Mex. 1990;47(12):822-7.
- Sipek A, Gregor V, Sipek A Jr. Incidence of congenital heart defects in the Czech Republic-current data. Cská Gynekol. 2010;75:221-42.
- Stephens SS, Iglusson G. Congenital heart defects in Iceland 1900-1999. Cardiol Young. 2004;88:281-7.
- Ochoa Torres MA, Hernández Herrera JA, Hernández GJ. Diagnóstico prenatal de cardiopatía fetal. Ginecol Obstet Mex. 2007;75:509-14.
- Moreno GF. Epidemiología de las cardiopatías congénitas. [Internet] Consultado el 29 de noviembre del 2012. Disponible en: http://www.secardioped.org/Descargas/PyB/LP_cap2.pdf.
- Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Congenital heart disease: prevalence at live birth. Am J Epidemiol. 1985;121:31-6.
- Maroto-Monedero C, Camino-López M, Girona-Comas JM, Malo-Concepción P. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en las cardiopatías congénitas del recién nacido. Rev Esp Cardiol. 2001;54:49-66.
- Godfrey M, Schimmel MS, Hammerman C, Farber B, Glaser J, Nir A. The incidence of congenital heart defects in very low birth weight and extremely low birth weight infants. Isr Med Assoc J. 2010;12:36-8.
- Yang XY, Li XF, Lu XD, Liu YL. Incidence of congenital heart disease in Beijing, China. Chin Med J. 2009;122:1128-32.
- Hammami O, Ben Salem K, Boujeema Z, et al. Epidemiologic and clinical features of congenital heart diseases in children at the Bizerta Hospital. Tunis Med. 2007;85:829-33.
- Martínez-Olorón P, Romero-Ibarra C, Alzina de Aguilar V. Incidencia de las cardiopatías congénitas en Navarra 1989-1998. Rev Esp Cardiol. 2005;58(12):1428-34.
- Massin MM. Noncardiac comorbidities of congenital heart disease in children. Acta Paediatr. 2007;96:753-5.
- González-Cordero L, Salazar-Brenes L, Salazar-Vargas C. Cardiopatías congénitas en el Hospital México. Rev Med Costa Rica Centroam. 2000;57:47-57.
- Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio. [Internet] Consultado el 16 de abril de 2013. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nomssa.html>.
- Dilber D, Malcic I. Spectrum of congenital heart defects in Croatia. Eur J Pediatr. 2010;169:543-50.
- Capozzi G, Caputo S, Pizzuti R, et al. Congenital heart disease in live-born children: incidence, distribution, and yearly changes in the Campania Region. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2008;9(4):368-74.
- Kapoor R, Gupta S. Prevalence of congenital heart disease, Kanpur, India. Indian Pediatr. 2008;45:309-11.
- Baltaxe Z, Zarante I. Prevalencia de malformaciones cardíacas congénitas en 44, 985 nacimientos en Colombia. Arch Cardiol Mex. 2006;76(3):263-8.
- Oyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen P, Melbye M. National Time trends in congenital heart defects, Denmark 1977-2005. Am Heart J. 2009;157:467-73.
- Bhandari V, Zhou G, Bizzarro MJ, et al. Genetic contribution to patent ductus arteriosus in the premature newborn. Pediatrics. 2009;123:669-73.
- Vázquez-Niebla J C, Vázquez-Cabrera J, Namfanteche J. Asociación entre la hipertensión arterial durante el embarazo, bajo peso al nacer y algunos resultados del embarazo y el parto. Rev Cubana Obstet Ginecol. [Internet]. Consultado el 10 de abril de 2013. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2003000100005&lng=es.
- Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17(3):120-5.
- Stoller JZ, Demauo SB, Dagle JM, Reese J. Current Perspectives on Pathobiology of the Ductus Arteriosus. J Clin Exp Cardiol. 2012;8(1). [Internet]. Consultado 18 de julio de 2013. Disponible en: <http://www.omicsonline.org/2155-9880/2155-9880-S8-001.digital/2155-9880-S8-001.html>.
- Yee WH, Scotland J. Does primary surgical closure of the patent ductus arteriosus in infants < 1500 g o ≤ 32 weeks' gestation reduce the incidence necrotizing enterocolitis? Paediatr Child Health. 2012;17:125-8.
- Gozoglu N, Sari FN, Ozdemir R, Oguz SSUras N, Altug N, Dilmun U. Renal and mesenteric tissue oxygenation in preterm infants treated with oral ibuprofen. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013. [Epub ahead of print]
- Kim JS, Shim EJ. B-type natriuretic peptide assay for the diagnosis and prognosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. Korean Circ J. 2012;42:192-6.
- Fariás Jofré M. Cesárea electiva versus parto vaginal. Medwave [Internet]. Consultado el 11 de abril de 2013. Disponible en: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/5335>.
- Guzmán E. Perfil epidemiológico de la cesárea en Chile en la década 2000-2010. Medwave [Internet]. Consultado el 11 de abril de 2013. Disponible en: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/Analisis/5331>.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía: Mujeres y Hombres en México 2010 (monografía). México. [Internet] Consultado el 5 de diciembre de 2012. Disponible en: http://www.inegi.org.mx/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/integracion/sociodemografico/mujeres-y-hombres/2010/MyH_2010.pdf.

Retinopatía que amenaza la visión en pacientes diabéticos no referidos al oftalmólogo

Yoloxochilh Ávila Alcaraz¹ y Virgilio Lima Gómez^{2*}

¹Hospital General de Acapulco, Gro.; ²Hospital Juárez de México, México, D.F.

Resumen

Introducción: Las formas de retinopatía diabética que amenazan la visión (edema macular clínicamente significativo [EMCS] y retinopatía proliferativa) pueden tratarse eficazmente con láser, pero el diferimiento de la atención puede limitar la oportunidad del tratamiento. Los diabéticos no referidos al oftalmólogo son una población vulnerable que podría perder visión a causa de una atención tardía. **Objetivo:** Identificar la proporción de pacientes con retinopatía diabética en los que podría perderse la oportunidad de prevenir la pérdida visual a causa de una atención tardía. **Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, transversal, en diabéticos atendidos en un hospital por causas no relacionadas con la oftalmología, sin evaluación previa. Se identificó la proporción de ojos con formas de retinopatía que amenazaban la visión, así como la de ojos en que podría evitarse la pérdida visual. **Resultados:** Hubo 100 pacientes, con una edad promedio de 55.5 años, 53 del sexo femenino; 48 pacientes presentaron retinopatía diabética; 6, retinopatía proliferativa (6%; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.3-10.7), y 23, edema macular (23%; IC 95%: 14.8-31.2), proporción que superó la encontrada en la misma población 15 años atrás (razón de momios: 4.01; IC 95%: 1.98-8.15). El 56% de pacientes con retinopatía que amenazaba la visión no tenían deficiencia visual. **Conclusiones:** Debe facilitarse la referencia y detección de pacientes en riesgo, independientemente de su sintomatología visual.

PALABRAS CLAVE: Edema macular diabético. Retinopatía diabética. Retinopatía proliferativa.

Abstract

Background: Vision-threatening forms of diabetic retinopathy (macular edema and proliferative retinopathy) can be efficiently treated with laser. Any delay in access to ophthalmic care may limit the opportunity of treatment. Diabetics that are not referred to an ophthalmologist are a vulnerable population, which could lose vision as a result of delayed attention. **Material and methods:** Observational, descriptive, prospective, cross-sectional study in diabetics attending a hospital for non-ophthalmological causes, without prior evaluation of the ocular fundus. The proportion of eyes with vision-threatening diabetic retinopathy, and that of eyes in which visual loss could be prevented were identified. **Results:** 100 patients, mean age 55.5 years, 53 females; 48 had diabetic retinopathy, six had proliferative retinopathy (6%; 95% CI: 1.3-10.7), and 23 had macular edema (23%; 95% CI: 14.8-31.2); the proportion of diabetic macular edema was higher than the one reported in the same population 15 years before (odds ratio 4.01; 95% CI: 1.98-8.15). Fifty-six percent of the patients with vision-threatening retinopathy did not have visual deficiency. **Conclusion:** Detection and referral of diabetic patients with risk of visual loss must be made easier, regardless of their visual symptoms, in order to achieve treatment efficacy by timely care. (Gac Med Mex. 2013;149:624-9)

Corresponding autor: Virgilio Lima Gómez, vlimag@eninfinitum.com

KEY WORDS: Diabetic macular edema. Diabetic retinopathy. Proliferative retinopathy.

Correspondencia:

*Virgilio Lima Gómez

Servicio de Oftalmología

Hospital Juárez de México

Av. Instituto Politécnico Nacional, 5160

Col. Magdalena de las Salinas, Del. Gustavo A. Madero,

C.P. 06770, México, D.F.

E-mail: vlimag@eninfinitum.com

Fecha de recepción en versión modificada: 22-08-2013

Fecha de aceptación: 12-09-2013

Introducción

La retinopatía diabética es una complicación crónica y específica de cualquier tipo de diabetes¹, y tiene una prevalencia del 43.6% a nivel internacional²; el estudio más extenso realizado en población mexicana encontró una prevalencia del 31.5%³.

Es la causa más frecuente de ceguera entre la población en edad productiva a nivel mundial¹. Las formas de retinopatía que amenazan la visión son el EMCS y la retinopatía diabética proliferativa (RDP)²; ambas pueden tratarse eficazmente mediante fotocoagulación en etapas tempranas, lo cual reduce la incidencia de pérdida visual en un 50% o más⁴.

Las prevalencias de RDP y EMCS en el estudio de pacientes latinos de Los Ángeles fueron del 6.1 y el 6.2%, respectivamente⁵; en el estudio más extenso de nuestro país fueron del 5.7 y el 5.8%³, y en un estudio de población hospitalaria, del 15.7 y el 4%⁶.

En nuestra población, la proporción de diabéticos con EMCS que ya presentan deficiencia visual en el momento del diagnóstico es del 69.4%⁷. Entre los pacientes con RDP que requieren cirugía porque el láser ya no es suficiente para tratar la enfermedad, los procedimientos mejoran la capacidad visual en un 73%, pero solo el 43% alcanzan una capacidad visual mejor a 20/200⁸.

En ambos casos, la probabilidad de conservar una visión útil resulta menor a la esperada, por la referencia tardía. A esta limitante se agrega la saturación de los servicios oftalmológicos en las instituciones de salud, lo cual puede retrasar adicionalmente el tratamiento y reducir su eficacia.

La población hospitalaria de diabéticos que no se refiere al oftalmólogo, o cuya evaluación se difiere durante más de tres meses, es un grupo vulnerable que puede presentar formas de retinopatía que amenazan la visión. La frecuencia de estas podría ser semejante a la reportada, lo cual representa un riesgo de pérdida visual que no puede prevenirse por el retraso en la atención.

Se realizó un estudio para determinar la prevalencia de las formas de retinopatía diabética que amenazan la visión, en pacientes diabéticos que asistían a un hospital general para recibir atención no relacionada con la salud ocular. La finalidad del estudio fue identificar la proporción de pacientes en los que podría perderse la oportunidad de prevenir la pérdida visual debido a una atención tardía.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal. La población objetivo fueron

los diabéticos de tipo 2 del Distrito Federal y su área metropolitana; la población accesible fueron los pacientes diabéticos que asistieron a un hospital general entre el 15 de marzo y el 30 de abril de 2013.

Se incluyeron pacientes diabéticos de 30 a 77 años, de ambos géneros, con diagnóstico de diabetes de tipo 2, que hubieran acudido al hospital para consultas no relacionadas con la oftalmología o como acompañantes, y que aceptaran participar en el estudio. Se excluyeron los pacientes de la consulta de oftalmología del hospital, aquellos en quienes el diagnóstico de diabetes no estuviera confirmado, los que no acudían acompañados al hospital y aquellos que ya hubieran tenido una evaluación de fondo de ojo.

En todos los pacientes se midieron la agudeza y la capacidad visuales con estenopeico; se valoró el segmento anterior en busca de catarata y rubeosis, y se realizó un examen de fondo de ojo bajo midriasis farmacológica con oftalmoscopio indirecto, y con lente de tres espejos en aquellos casos en que existía engrosamiento de la mácula. Todas las valoraciones fueron realizadas por el mismo médico oftalmólogo. Los pacientes con EMCS fueron evaluados también por un oftalmólogo subespecialista en retina.

Se determinó el grado de retinopatía diabética por ojo de cada paciente, de acuerdo con la clasificación de la Academia Americana de Oftalmología:

- Sin retinopatía diabética.
- Retinopatía no proliferativa leve: solo microaneurismas y hemorragias.
- Retinopatía no proliferativa moderada: lesiones adicionales a los microaneurismas sin llegar a las características de retinopatía grave.
- Retinopatía no proliferativa grave: microaneurismas y hemorragias difusos en cuatro cuadrantes, tortuosidad vascular en dos cuadrantes y anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) en un cuadrante.
- Retinopatía no proliferativa muy grave: dos características de retinopatía grave.
- Retinopatía proliferativa temprana: neovascularización papilar menor a 1/4 de diámetro de disco, neovascularización papilar de 1/4 a 1/3 de diámetro de disco sin hemorragia vítrea o retiniana, o neovascularización retiniana de hasta medio diámetro de disco.
- Retinopatía proliferativa de alto riesgo: neovascularización papilar de medio diámetro de disco, neovascularización del disco de 1/4 a 1/3 de diámetro de disco más hemorragia vítrea o prerretiniana, o neovascularización extrapapilar de

Tabla 1. Comparación de la prevalencia de la retinopatía diabética en la muestra con la de otros estudios

Estudio	Retinopatía diabética	p*	Razón de momios
Presente	48%	–	–
Prado-Serrano ⁹	71%	< 0.001	0.38; IC 95%: 0.25-0.57
Varma ¹⁰	46.9%	0.8	–
HJM ⁶	45.8%	0.6	–
Polack ¹¹	40.8%	0.2	–
Goncalves (rural) ¹²	39.4%	0.1	–
Día D ³	31.6%	0.006	2.0; IC 95%: 1.31-3.04
Goncalves (urbano) ¹²	24.2%	< 0.001	2.9; IC 95%: 1.90-4.43
Villena ¹³	23.1%	< 0.001	4.0; IC 95%: 2.59-6.17
Perera ¹⁴	16.0%	< 0.001	4.85; IC 95%: 2.59-9.11

*x².

medio diámetro de disco más hemorragia vítrea o prerretiniana.

- Retinopatía proliferativa avanzada: presencia de gliosis extensa o desprendimiento de retina por tracción con afección macular.

El diagnóstico de EMCS se integró cuando existía cualquiera de las siguientes características:

- Engrosamiento dentro de las 500 μ del centro de la mácula.
- Exudados dentro de las 500 μ del centro de la mácula, asociados con engrosamiento adyacente.
- Engrosamiento de un área de disco o mayor, a un diámetro de disco o menos del centro de la mácula.

La retinopatía diabética se calificó por ojo; para cada paciente se consideró el grado de retinopatía más avanzado que tuviera. Se identificó la proporción de pacientes que presentaban capacidad visual de 20/40 o mejor en cualquiera de los dos ojos, así como la proporción de pacientes que presentaban una forma de retinopatía que amenazara la visión (EMCS y RDP).

Adicionalmente, se identificó la proporción de pacientes con EMCS que tenían capacidad visual 20/40 o mejor, para determinar la posibilidad de evitar la pérdida visual con el tratamiento.

A cada proporción se le calcularon intervalos de confianza del 95%; las proporciones encontradas en la muestra se compararon con las reportadas previamente en población latina y mexicana, mediante chi cuadrada y razón de momios.

La información se almacenó y analizó con el programa SPSS (versión 20) para Windows.

Resultados

Se evaluaron 100 pacientes con una edad de 30 a 77 años (promedio: 55.5; desviación estándar [DE]: $\pm$ 11.7); 53 correspondieron al sexo femenino (53%). El tiempo de evolución de la diabetes tuvo un recorrido de un mes hasta 40 años (promedio: 8.74; DE: $\pm$ 7.65); 44 pacientes padecían hipertensión arterial sistémica (44%).

La agudeza visual mejor corregida tuvo un recorrido de 20/20 a 20/400 (1 a 0.05); era 20/40 o mejor en 79 pacientes y < 20/40 en al menos un ojo en 21. Treinta y seis pacientes presentaron catarata y uno, rubeosis en el iris.

En 48 pacientes existía retinopatía diabética en uno o ambos ojos; la prevalencia de retinopatía diabética en la muestra no difirió de la reportada por la mayoría de los estudios que han evaluado la población mexicana o de ascendencia predominantemente mexicana (Tabla 1). La distribución de la retinopatía por grados se presenta en la tabla 2 y la distribución de la capacidad visual por grado de retinopatía, en la tabla 3.

Veintitrés pacientes presentaron EMCS (23%; IC 95%: 14.8-31.2) y seis, RDP (6%; IC 95%: 1.3-10.7); en conjunto, 25 pacientes tuvieron alguna forma de retinopatía que amenazaba la visión (25%; IC 95%: 16.5-33.5) y en cuatro de ellos coexistieron.

La prevalencia de EMCS en la muestra (23%; IC 95%: 14.8-31.2) fue semejante a la identificada por Polack, et al. en una muestra mexicana¹¹, pero estadísticamente superior a la reportada por otros estudios en pacientes latinos (Tabla 4). La prevalencia de EMCS en ojos con

Tabla 2. Distribución de la retinopatía diabética por grado

Grado	n	%
Sin retinopatía	52	52%
Retinopatía diabética no proliferativa	42	42%
Leve	23	23%
Moderada	14	14%
Grave	5	5%
RDP	6	6%
De alto riesgo	4	4%
Avanzada	2	2%
Total	100	100%

retinopatía diabética (47.9%; IC 95%: 33.8-62.0) superó la reportada en publicaciones anteriores en el año 2010 (Tabla 5).

La distribución de la agudeza visual mejor corregida en pacientes con EMCS (n = 23) se presenta en la tabla 6; la de los seis pacientes con RDP y EMCS fue de < 20/40.

De todos los pacientes con una forma de retinopatía que amenazaba la visión (n = 25), 14 (56%; IC 95%: 36.5-75.5) tenían agudeza visual mejor corregida mejor a 20/40, y en ellos era posible prevenir la pérdida visual mediante un tratamiento inmediato con láser, para el cual fueron referidos. Esta oportunidad de prevención se habría perdido si la atención se hubiera diferido, por la saturación de servicios en el Sistema de Salud.

Discusión

El 48% de los pacientes evaluados (IC 95%: 38.2-57.8) presentaban algún grado de retinopatía diabética y la mitad de ellos (n = 25; 52%) tenían una forma de retinopatía que amenazaba la visión: EMCS en 23 pacientes y RDP en 6; ambas coexistieron en cuatro pacientes.

La prevalencia de retinopatía diabética en la muestra fue menor que la reportada por Prado-Serrano, et al.⁹ (pacientes con fluorangiografía retiniana, evaluando características de la retinopatía diabética), mayor que la del estudio más extenso de nuestro país (proporción alta de pacientes de población extrahospitalaria, con diagnóstico reciente de diabetes)⁶ y no difirió significativamente

Tabla 3. Agudeza visual mejor corregida por grado de retinopatía

Agudeza visual	Sin retinopatía		Retinopatía no proliferativa		Retinopatía proliferativa		Total
	n	%	n	%	n	%	n
20/40 o mejor	45	56.9	34	43.0	0	0	79
< 20/40	7	33.3	8	38.1	6	28.6	21
Total	52	52	42	42	6	6	100

Tabla 4. Comparación de la prevalencia de EMCS en la muestra con la de otros estudios

Estudio	EMCS	p*	Razón de momios
Presente	23%	—	—
Polack ¹¹	19.9%	0.1	—
Prado-Serrano ⁹	11.3%	< 0.001	2.33; IC 95%:1.42-3.8
Goncalves (rural) ¹²	9.7%	< 0.001	29.98; IC 95%:15.28-58.54
Varma ¹⁰	6.2%	< 0.001	4.48; IC 95%: 2.58-7.76
Día D ³	5.9%	< 0.001	4.80; IC 95%: 2.83-8.09
Perera ¹⁴	4.7%	< 0.001	6.10; IC 95%: 2.35-16.45
HJM ⁶	4.03%	< 0.001	4.01; IC 95%: 1.98-8.15
Villena ¹³	2.3%	< 0.001	13.69; IC 95%: 7.23-25.90
Goncalves (urbano) ¹²	2.2%	< 0.001	14.79; IC 95%: 8.2-26.6

*x².

Tabla 5. Prevalencia de EMCS en pacientes con retinopatía diabética

Estudio	EMCS	p*	Razón de momios
Presente	47.9%	–	–
Polack ¹¹	41.5%	0.4	–
Perera ¹⁴	29.1%	0.1	–
Goncalves (rural) ¹²	24.7%	0.005	–
Día D ³	18.5%	< 0.001	4.04; IC 95%: 2.14-7.63
Prado-Serrano ⁹	16%	< 0.001	4.83; IC 95%: 2.64-8.83
Varma ¹⁰	13.3%	< 0.001	5.99; IC 95%: 3.10-11.58
Villena ¹³	9.9%	< 0.001	8.35; IC 95%: 3.97-17.60
Goncalves (urbano) ¹²	9.8%	< 0.001	8.43; IC 95%: 4.21-16.90
HJM ⁶	8.8%	< 0.001	9.54; IC 95%: 4.30-21.33

*x².

Tabla 6. Agudeza visual mejor corregida en pacientes con edema macular

Agudeza visual mejor corregida	n	%	IC 95%
20/40 o mejor	14	60.9	40.9-80.8
< 20/40	9	39.1	18.1-56.9
Total	23	100	

de la identificada en la misma población hospitalaria 15 años atrás³.

Una revisión sistemática reportó que la prevalencia de retinopatía diabética en pacientes latinos no ha variado significativamente (41.8% en el estudio del Valle de San Luis y 46% en el estudio ocular de latinos de Los Ángeles), pero que la de EMCS en hispanos es tres veces mayor que la de los pacientes blancos no hispanos¹⁵.

La prevalencia de EMCS no varió significativamente de la reportada por Polack, et al.¹¹, pero superó la de los estudios restantes en población latina; la probabilidad de encontrar EMCS en la misma población hospitalaria aumentó cuatro veces, respecto a la prevalencia identificada 15 años antes³.

El aumento de la prevalencia de EMCS en la muestra no se explicó por una mayor prevalencia de retinopatía diabética. La proporción de EMCS en pacientes con retinopatía también aumentó, lo cual coincide con lo encontrado por Polack⁶; este hallazgo difiere de lo reportado por Romero-Aroca, et al.¹⁶, quienes, en población española, identificaron una tendencia descendente en la prevalencia del EMCS.

Un estudio previo identificó que el 67% de los ojos con EMCS tenían agudeza visual mejor corregida $\leq$ 20/40 en el momento de la primera evaluación oftalmológica⁷; en el estudio presente solo el 39.1% de los ojos con EMCS tenían visión $>$ 20/40.

Los pacientes evaluados requerían atención hospitalaria, pero no buscaban evaluación oftalmológica; en caso de haber sido referidos para ella, su valoración hubiera sido tardía, por el diferimiento existente en el hospital. El diferimiento de citas representa la barrera principal para la revisión sistemática del paciente diabético¹⁷.

En el 60.9% de los ojos con EMCS cuya visión no había disminuido en el momento de la evaluación podría haberse perdido la oportunidad de evitar una limitación funcional por el retraso en la accesibilidad a la atención oftalmológica; los intervalos de confianza señalan que esta proporción alcanzaría el 80.8%. Como todos los pacientes con retinopatía proliferativa de la muestra tenían agudeza visual mejor corregida $<$ 20/40, la prioridad para detectar formas que amenazan la visión debiera enfocarse hacia el EMCS.

Stefánsson ha propuesto distinguir entre la prevención de la retinopatía diabética y la de la ceguera diabética, ya que esta última puede efectuarse aunque se desarrolle retinopatía¹⁸. La revisión estandarizada para detectar retinopatía diabética y realizar el tratamiento oportuno con fotocoagulación (en pacientes con EMCS o retinopatía diabética) disminuye el riesgo de ceguera a un 0.5% en la población diabética, independientemente de la prevalencia de la retinopatía¹⁹.

La atención oftalmológica del paciente diabético incluye, además de detectar retinopatía, el tratamiento de las alteraciones que causan una deficiencia visual

reversible (ametropías y cataratas) y el manejo de las enfermedades que pueden causar una pérdida visual permanente, como el glaucoma y la degeneración macular relacionada con la edad.

La retinopatía diabética es todavía una causa frecuente de ceguera, aunque se dispone la tecnología para prevenirla¹⁹. El tiempo que se requiere para evaluar al paciente diabético podría acortarse, si se enfocara a detectar formas de retinopatía que amenazan la visión²⁰. El abordaje de enfermedades que no causan una pérdida visual a corto plazo podría realizarse en un segundo tiempo, una vez que se hubiera determinado si existe EMCS o RDP.

La forma más frecuente de retinopatía diabética que amenaza la visión fue más frecuente que en años previos, y afectó principalmente a ojos sin pérdida visual. Para reducir la discapacidad causada por retinopatía diabética, deben implementarse estrategias que faciliten la referencia y la detección de los pacientes en riesgo, independientemente de su sintomatología visual.

Bibliografía

- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic Retinopathy. *Lancet*. 2010; 376:124-36.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R. Global prevalence and major risk factor of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556-64.
- Sociedad Mexicana de Oftalmología, Asociación Mexicana de Retina, Asociación Panamericana de Oftalmología. Resultados del Día Panamericano de Detección de Retinopatía Diabética (3 de julio 1999, día "D"). *Rev Mex Oftalmol*. 2005;79:88-92.
- American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008 (4th printing 2012). [Internet] Disponible en: www.aao.org/ppp.
- Varma R, Choudhury R, Klein R, Chung J. Four year incidence and Progression of diabetic retinopathy and macular edema. The Los Angeles Latino eye study. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:752-61.
- Lima-Gómez V, Rojas-Dosal JA, Aguilera-Cartas MA. Presentación de la retinopatía diabética en un hospital de población abierta. *Cir Ciruj*. 1999;67:168-72.
- Lima-Gómez V, Olivares-Morales O, Razo-Blanco HDM, Hernández-Rojas ML. Deficiencia visual al momento del diagnóstico del EMCS en diabéticos mexicanos. *Salud Publica Mex*. 2008;50(5):354-5.
- Lima-Gómez V, Mijangos-Medina LF, Hernández-Ortiz JJ, Bermúdez-Zapata DA. Eficacia de la cirugía vitreoretiniana para mejorar la capacidad visual en diabéticos con retinopatía. *Cir Ciruj*. 2012;80:490-5.
- Prado-Serrano A, Guido JM, Camas BJ. Prevalencia de la retinopatía diabética en población mexicana. *Rev Mex Oftalmol*. 2009;83:261-6.
- Varma R, Torres M, Peña F, Klein F. Prevalence of diabetic retinopathy in adult latinos. The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2004;111:1298-306.
- Polack S, Yorston D, López-Ramos A, et al. Rapid Assessment of Avoidable Blindness and Diabetic Retinopathy in Chiapas, México. *Ophthalmology*. 2012;119:1033-40.
- Goncalves EP, Faria de Arantes EP, Figueiroa FN, Deus VR, Tobosa ET, Lima AA. Epidemiology and regional differences of diabetic retinopathy in Pernambuco Brazil. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71:172-5.
- Villena JE, Yoshiyama CA, Sánchez JE, Hilario NL, Merin LM. Prevalence of diabetic retinopathy in Peruvian patients with type 2 diabetes: results of a hospital-based retinal telescreening program. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;30:408-14.
- Perera ME, Ramos LC, Padilla GC, Hernández SJ, Ruiz MM, Hernández RH. Comportamiento clínico-epidemiológico de la retinopatía diabética en el municipio de Marianao de agosto a noviembre, 2007. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2011;24:287-98.
- Sivaprasad S, Gupta B, Crosby-Nwaobi R, Evans J. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Various Ethnic Groups: A Worldwide Perspective. *Surv Ophthalmol*. 2012;57:347-70.
- Romero-Aroca P, Fernández-Balart J, Baget-Bernaldiz M, et al. Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of type 1 and 2 diabetic mellitus patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and more strict control of the patients. *J Diabetes Complications*. 2009;23(4):229-38.
- Hazin R, Barazi KM, Summerfield M. Challenges to establishing nationwide diabetic retinopathy screening programs. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22:174-9.
- Einarsdottir AB, Stefánsson E. Prevention of diabetic retinopathy. *Lancet*. 2009;373:1316.
- Stefánsson E, Bek T, Porta M, Larsen N, Kari KJ, Agardh E. Screening and Prevention of diabetic blindness. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:374-85.
- George HB, Makamel DB, Kinkinson JC, Cole DR. A screening approach to the surveillance of patients with diabetes for the presence of vision-threatening retinopathy. *Ophthalmology*. 2000;107:19-24.

Mecanismos de supresión de las células T reguladoras (Treg)

Juan Manuel Guzmán-Flores y Diana Patricia Portales-Pérez*

Laboratorio de Inmunología y Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Resumen

Un punto importante de la inmunología es conocer cómo el sistema inmune es capaz de discriminar lo propio de lo no propio. Los linfocitos Treg suprimen activamente las respuestas inmunes patológicas y fisiológicas, y, por lo tanto, contribuyen al mantenimiento de la homeostasis. La caracterización de estas células reguladoras ha sido tema de gran controversia debido a la falta de marcadores exclusivos para su identificación y separación. Los mecanismos que utilizan los linfocitos Treg para mediar la supresión son: citocinas, citólisis, modulación del microambiente y receptores de superficie. El sistema inmune y las células Treg se han relacionado con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) mediante el proceso inflamatorio. En este trabajo revisamos los distintos marcadores propuestos para la identificación de las células Treg y los recientes avances en los mecanismos mediante los cuales estas células llevan a cabo su función primordial, la regulación del sistema inmune, y concluimos con el impacto de estas células sobre la obesidad y la DM2.

PALABRAS CLAVE: Sistema inmune. Células Treg. Tolerancia inmune. Diabetes mellitus tipo 2. Obesidad.

Abstract

An important feature of immunology is understanding how the immune system is able to discriminate between self and non-self. Regulatory T-cells (Treg) actively inhibit immune responses involved in the pathological and physiological responses, and, in consequence, contribute to the maintenance of homeostasis. The characterization of these regulatory T-cells has been controversial due to the lack of exclusive markers for their identification and isolation. The mechanisms that regulatory T-cells use to function are: cytokines, death cells, modulation of the microenvironment, and surface receptors. The immune system and Treg cells have been related to obesity and type 2 diabetes mellitus through the inflammatory process. In this work, we review the proposed markers for Treg cells, recent data on the mechanism used for the main function of Treg cells, immune regulation, and we conclude with the impact of these cells on obesity and type 2 diabetes mellitus. (Gac Med Mex. 2013;149:630-8)

Corresponding autor: Diana Patricia Portales-Pérez, dportale@uaslp.mx

KEY WORDS: Immune system. Regulatory T cells. Immune tolerance. Type 2 diabetes mellitus. Obesity.

Introducción

El sistema inmune es capaz de discriminar lo propio de lo no propio, inhibiendo las respuestas autoinmunes y permitiendo las respuestas efectivas contra

agentes infecciosos. Se han desarrollado diversos mecanismos para establecer y sostener la falta de respuesta a los antígenos propios mediante la eliminación o muerte y la inactivación funcional de los linfocitos autorreactivos¹. Los linfocitos Treg son una subpoblación de linfocitos T CD4+ que suprimen activamente las respuestas inmunes patológicas y fisiológicas, y, por lo tanto, contribuyen al mantenimiento de la autotolerancia inmunológica y a la homeostasis inmune¹. La caracterización de estas células reguladoras ha sido tema de gran debate

Correspondencia:

*Diana Patricia Portales-Pérez
Laboratorio de Inmunología y Biología Celular y Molecular
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Av. Dr. Manuel Nava, 6
Zona Universitaria, C.P. 78210, San Luis Potosí, S.L.P.
E-mail: dportale@uaslp.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 26-06-2013

Fecha de aceptación: 19-09-2013

debido a la falta de marcadores exclusivos para su identificación y separación. Por otra parte, los mecanismos que utilizan los linfocitos Treg para mediar la supresión son un campo de investigación con progresos significativos. En este trabajo revisamos los distintos marcadores propuestos para la identificación de las Treg y los recientes avances en los mecanismos mediante los cuales estas células llevan a cabo su función primordial, la regulación del sistema inmune, y concluimos con el impacto de estas células sobre la obesidad y la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

Marcadores

El concepto de subpoblación de células T, capaces de suprimir la respuesta inmune, surgió en 1970, pero, debido a la falta de una tecnología apropiada que permitiera demostrar la presencia de estas células, fue olvidado. El tema de los linfocitos Treg fue retomado por Sakaguchi, et al. en 1995, cuando demostraron que la depleción de una población de células T CD4+ que coexpresaban CD25 (la cadena α del receptor de la interleucina 2 [IL-2]) inducía un espectro de enfermedades autoinmunes cuando se transfería a ratones inmunocomprometidos y que estos efectos eran revertidos cuando se reconstituían con células CD4+CD25+, indicando que estas células participaban en el mantenimiento de la autotolerancia². Sin embargo, los linfocitos T CD4+ expresan la molécula CD25 en distintos niveles, y aquellas células que muestran los niveles más altos de este marcador representan a la población de células Treg en un porcentaje del 1-2%.

La búsqueda de nuevos marcadores para definir las células Treg llevó a la identificación de Foxp3, un factor de transcripción de la familia *forkhead*. Foxp3 se considera un regulador importante de la homeostasis de las Treg, como se demuestra en la enfermedad autoinmune ligada a X, donde se presenta una alteración de las células T por una mutación en Foxp3 que es revertida cuando el gen de Foxp3 se transfiere a los ratones afectados^{3,4}. La molécula de Foxp3, en presencia de la combinación de CD4 y CD25, ha sido muy utilizada para identificar las Treg en estudios de casos y controles. Sin embargo, la expresión de Foxp3 también puede ser inducida por estimulación a través del receptor de células T en las células T efectoras humanas, las cuales no tienen actividad supresora⁵. Por lo tanto, la expresión de Foxp3 es necesaria para su función, pero no suficiente para identificar a las Treg. Adicionalmente, se ha reportado la expresión del factor de transcripción Helios como un marcador de las células

Treg, pero solo el 70% de las Treg de sujetos sanos expresa Helios, en sangre periférica de humanos⁶.

Otro marcador de las células Treg funcionales es un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral α inducido por glucocorticoides (GITR). Adicionalmente, las Treg muestran niveles elevados de CD11a, CD44, CD54 y CD103 en ausencia de aparente estimulación antigénica. Estas células también presentan otros marcadores de superficie, como CD45RB, antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), CD122, CD134, CD62L, altos niveles de receptores de quimiocinas y bajos niveles de CD127⁷⁻⁹ (Tabla 1).

La gran diversidad de marcadores para los linfocitos Treg llevó a la conclusión de que estas células comprenden distintas poblaciones que regulan la respuesta inmune. Los dos principales tipos de linfocitos Treg son las células T reguladoras naturales (nTreg) y las células T reguladoras inducibles (iTreg)¹⁰⁻¹². Los linfocitos nTreg se originan en el timo, se caracterizan por poseer el fenotipo CD4+CD25+Foxp3+ y poseen la capacidad de suprimir las células T CD4+, las células dendríticas (DC), las células T CD8+, las *natural killer* (NK), las *natural killer T cell* (NKT), los macrófagos/monocitos, las células B, los mastocitos, los basófilos, los eosinófilos y los osteoblastos¹¹. Por su parte, los linfocitos iTreg se dividen en células T reguladoras de tipo 1 (Tr1) y células Treg de tipo T cooperadoras 3. Las células Tr1 se caracterizan por secretar interleucina 10 (IL-10), aunque también son capaces de secretar factor de crecimiento transformante β (TGF- β), IL-2, interleucina 5 (IL-5) e interferón γ (INF- γ). Estas células no presentan un marcador específico; sin embargo, se ha sugerido el fenotipo CD4+CD25+Foxp3- como característica de esta población^{10,11}. Las células T cooperadoras 3 secretan principalmente TGF- β , aunque también son capaces de producir IL-10, son inducidas a partir de las células T CD4+ *naïve* y, además de expresar CD4 y CD25, expresan Foxp3, por lo que no se pueden diferenciar a través de marcadores de las nTreg^{10,11}.

Las células T CD4+ no son las únicas con propiedades reguladoras, pues existe una gran variedad de otros tipos celulares, como las células Treg CD8+, doble negativas, NKTreg, Breg y T $\gamma\delta$, entre otras^{10,11}. Los principales mecanismos de supresión de las células nTreg son a través de citocinas, citólisis, modulación del microambiente y receptores de superficie^{7,13}, los cuales se describen a continuación (Fig. 1).

Citocinas

Una característica principal de las células Treg es su baja producción de IL-2 y la expresión constitutiva

Tabla 1. Marcadores de los linfocitos Treg

Marcador	Expresión	Comentario	Referencias
CD25	Alta/superficie	También se expresa en las células T efectoras activadas	Sakaguchi, et al. ²
Foxp3	Alta/intracelular	También se expresa en las células T efectoras activadas	Hori, et al. ³ , Fontenot, et al. ⁴
CTLA-4	Alta/superficie	También se expresa en las células T efectoras activadas y los niveles de expresión se correlacionan con la potencia inmunosupresora de las Treg	Wing, et al. ⁴⁵ , Onishi, et al. ⁴⁶
GITR	Alta/superficie	El receptor de TNF inducido por glucocorticoides también es expresado en células T efectoras activadas	McHugh, et al. ³⁷
CD127	Baja/superficie	La cadena α del receptor a IL-7 también es expresada en células T efectoras activadas	Schmetterer, et al. ⁷ , Chen, et al. ⁹
CD62L	Alta/superficie	La L-selectina también se expresa en las células T efectoras vírgenes; las células de ratón con el fenotipo CD4+ CD25+ CD62L+ tienen una gran capacidad supresora	Schmetterer, et al. ⁷ , Yi, et al. ⁸
CD279	Alta/superficie	La proteína 1 de muerte celular programada diferencia las células Treg de las T efectoras recientemente activadas	Schmetterer, et al. ⁷ , Yi, et al. ⁸
CD39	Alta/superficie	En conjunto con CD73 produce adenosina, la cual tiene un efecto inmunosupresor	Deaglio, et al. ³⁹
CD44	Alta/superficie	La molécula de adhesión celular asociada al <i>homing</i> identifica una subpoblación de células Treg con una función supresora aumentada y mediada principalmente por la secreción de IL-10	Schmetterer, et al. ⁷ , Yi, et al. ⁸
CD26	Baja/superficie	Esta peptidasa extracelular puede ayudar a distinguir las células Treg de las T efectoras	Schmetterer, et al. ⁷
MHCII/HLA-DR	Alta/superficie	Esta molécula identifica un subtipo de Treg con alta capacidad supresora parcialmente independiente de IL-10	Schmetterer, et al. ⁷ , Chen, et al. ⁹
LAP	Alta/superficie	El péptido asociado a latencia identifica un subtipo de Treg con alta capacidad supresora	Schmetterer, et al. ⁷ , Chen, et al. ⁹
CD103	Alta/superficie	Esta molécula tiene la capacidad de identificar un subtipo de Treg con alta capacidad supresora y alta producción de IL-10	Schmetterer, et al. ⁷ , Chen, et al. ⁹
CCR6	Alta/superficie	El receptor de quimiocina C-C de tipo 6 diferencia las células T efectoras de las Treg de memoria con gran secreción de IL-10	Yi, et al. ⁸ , Chen, et al. ⁹
LAG3	Alta/superficie	El antígeno 3 de activación de linfocitos identifica un subtipo de Treg con alta capacidad supresora productora de IL-10 y TGF- β en humanos	Camisaschi, et al. ⁵¹
LRRC32	Alta/superficie	La molécula que contiene repeticiones ricas en leucina es diferencialmente expresada en las Treg y su expresión se correlaciona con su capacidad supresora	Schmetterer, et al. ⁷ , Chen, et al. ⁹
Galectina 1	Alta/superficie	Esta molécula parece inducir la producción de IL-10	Cedeno-Laurent, et al. ³⁴ , Garin, et al. ³⁵
Galectina 10	Alta/intracelular	La galectina 10 parece participar en la función inmunosupresora de las Treg	Kubach, et al. ³⁶
Helios	Alta/intracelular	Se expresa en aproximadamente el 70% de las células Treg humanas	Thornton, et al. ⁶
TNFR2	Alta/superficie	El receptor de tipo 2 del TNF participa en la activación, supervivencia y estabilidad funcional de las Treg	Schmetterer, et al. ⁷ , Yi, et al. ⁸ , Chen, et al. ⁹

LAP: péptido asociado a latencia; CCR6: receptor de quimiocina C-C de tipo 6; LAG3: antígeno 3 de activación de linfocitos; LRRC32: molécula con repeticiones ricas en leucina; TNFR2: receptor de tipo 2 del TNF.

de CD25, por lo que dependen en gran medida de la IL-2 exógena para su proliferación y supervivencia¹⁴. Las células Treg suprimen las T efectoras, al privar a

estas últimas de la IL-2 mediante la unión a su receptor altamente expresado y subsecuente internalización; como consecuencia, las células T que son privadas de

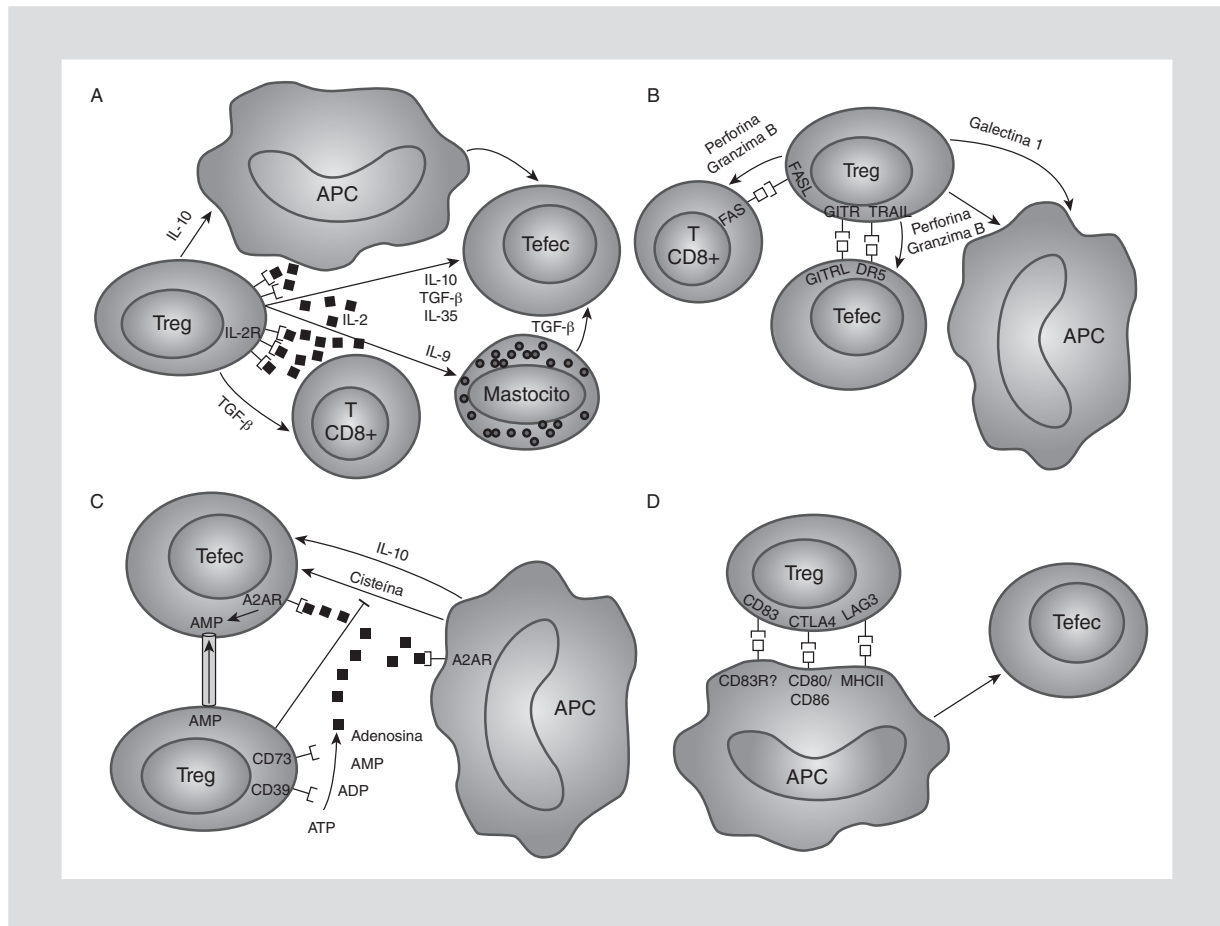


Figura 1. Mecanismos de supresión utilizados por las células Treg. **A:** citocinas: este mecanismo es mediado por IL-10, TGF- β , IL-9 y la privación de la IL-2. **B:** citólisis: las moléculas de superficie Fas/FasL, TRAIL/DR5 y GITR/GITRL, así como la perforina, la granzima B y la galectina 1 inducen apoptosis en los linfocitos T CD8+, Tefec y APC. **C:** modulación del microambiente: la inmunosupresión se lleva a cabo por la adenosina generada por CD39 y CD73 y la interferencia con la cisteína. **D:** receptores de superficie: distintas moléculas de la superficie de las células Treg inducen un estado tolerogénico en las APC, las cuales suprimen a su vez los linfocitos Tefec.

IL-2 experimentan apoptosis¹⁴. Sin embargo, otros reportes sugieren que las células Treg solo utilizan la IL-2 para salir del estado anérgico y activarse, pero no como un mecanismo de supresión^{15,16}.

La IL-10 y el TGF- β han sido las principales citocinas inhibitorias relacionadas con los mecanismos de supresión de las Treg. La IL-10 es una potente citocina inmunorreguladora secretada por una gran cantidad de células inmunes, incluyendo monocitos, DC, células B, células T activadas y Treg, a la cual se le han atribuido propiedades antiinflamatorias. Esta citocina producida por las células Treg disminuye la expresión de moléculas coestimuladoras en las DC, lo que induce un estado tolerogénico en ella¹⁷ y suprime los linfocitos T efectoras (Tefec)¹⁶. Además, las células Treg de ratones *Knock-out* (KO) de IL-10 muestran una supresión disminuida comparada con las células Treg de ratones silvestres (*wildtype*)^{16,17}. No obstante, la participación de la IL-10

en la función de la Treg aún es controversial, debido a que otros estudios muestran que la capacidad reguladora de las Treg es independiente de la IL-10^{15,18}. Estos resultados nos llevan a suponer que la IL-10 juega una función especializada en subtipos de Treg o en algún tejido específico, pero no es esencial para su función.

El TGF- β es una citocina inmunosupresora con propiedades pleiotrópicas. Se ha reportado que el TGF- β se expresa a nivel de membrana y de forma secretada en las células Treg, tanto en modelos murinos como en humanos, y puede mediar la supresión de las Treg sobre las células T efectoras y de los linfocitos T CD8+ de una manera dependiente del contacto célula-célula¹⁹. En contraste, estudios con células T efectoras deficientes del receptor de TGF- β o utilizando agentes neutralizantes del TGF- β o de su receptor fracasaron al demostrar que el TGF- β unido a membrana participa en la función supresora de las Treg²⁰. Además, otros estudios *in vitro* han

mostrado que esta citocina puede no ser esencial en la función supresora de las Treg^{15,18}. Por otra parte, se ha sugerido que esta citocina participa en la inducción de la expresión de Foxp3 y de esta manera en el mantenimiento de las Treg y en la inducción de las mismas a partir de células T vírgenes²¹. Por lo tanto, aunque la importancia de la IL-10 y el TGF- β como mediadores supresores es indiscutible, su contribución a la función supresora de las Treg aún se está investigando.

Adicionalmente, se reportó una citocina inhibitoria expresada preferencialmente en las Treg y que participa en su actividad supresora sobre los linfocitos Tefec, la interleucina 35 (IL-35)^{22,23}. Esta citocina es un nuevo miembro de la familia de la interleucina 12 (IL-12), formada por el gen 3 inducido por el virus de Epstein-Barr (Ebi3), el cual normalmente se une con p28 para formar interleucina 27 (IL-27), y p35, también conocido como IL-12A, que se une normalmente a p40 para formar IL-12. La IL-35 no es expresada en células T efectoras activadas o en reposo, pero sí en células Treg Foxp3+^{16,22}. Las células KO para IL-12A o Ebi3 muestran una grave reducción de la capacidad reguladora de la Treg *in vitro* e *in vivo*^{16,22}, y el mecanismo de regulación propuesto para la IL-35 podría ser a través del contacto célula-célula¹⁶. Sin embargo, Bardel, et al. reportaron que las células Treg humanas (CD4+CD25+Foxp3+) parecen no expresar IL-35²⁴, lo cual pone en discusión el papel de la IL-35 en la función de las Treg. En contraste, Chaturvedi, et al. demostraron que las células Treg humanas (CD4+CD25+) secretan IL-35 y que participa de manera importante en la función supresora de las Treg²⁵. Los resultados anteriores podrían indicar que las Treg humanas pueden producir IL-35 bajo ciertas circunstancias o que se analizaron distintas poblaciones de células Treg. Se ha propuesto llamar a este tipo de células Treg iT_R35²³. Aunque el descubrimiento de la IL-35 como parte del repertorio de supresión de las Treg es de gran interés, falta definir su función en otras células, como por ejemplo si la IL-35 suprime el desarrollo o función de las DC o de los macrófagos.

Otra citocina implicada en el mecanismo de supresión de las Treg es la interleucina 9 (IL-9), molécula a la que se ha atribuido una función en la regulación de la inflamación. Esta citocina se expresa principalmente en las células T cooperadoras 2, 9 y 17, los mastocitos y las NKT. La expresión de IL-9 en las Treg ha sido tema de discusión, ya que datos en ratones y humanos han mostrado que estas células expresan IL-9^{26,27} y que el mecanismo de supresión de las Treg y la IL-9 es a través del reclutamiento de mastocitos²⁶. En cambio, otro grupo de investigación no encontró que las células

Treg secretaran IL-9, pero sí demostró su participación en la función supresora sobre las células T efectoras²⁸.

Citólisis

La citólisis mediada a través de granzimas ha sido considerada un mecanismo básico de los linfocitos T CD8+ y de las NK. Sin embargo, otras células como los linfocitos T CD4+ también muestran actividad citotóxica, tales como los Treg, los cuales expresan perforina y granzima A y B. Al respecto, se ha reportado que células Treg de ratones deficientes de granzima B presentan actividad supresora disminuida y que esta actividad supresora se realiza a través de la apoptosis de los linfocitos Tefec CD4+CD25-, la cual es independiente de la perforina²⁹, lo que indica que los linfocitos Treg utilizan la granzima B pero no la perforina como un mecanismo de supresión. Adicionalmente, se ha demostrado que las células Treg pueden poseer actividad citolítica sobre las células B preferentemente presentadoras de antígenos a través de perforina y granzima B³⁰, así como en linfocitos T CD8+ citotóxicos y NK involucrados en la eliminación de tumores a través de una manera dependiente de granzima B y perforina³¹. Sin embargo, la supresión de células Treg deficientes de perforina o células Treg incubadas con un inhibidor de granzima B no muestra diferencias con respecto a las células Treg silvestres o incubadas sin el inhibidor¹⁴, lo que indicaría que ni la perforina ni la granzima B participan en el mecanismo de supresión de las células Treg mediadas por citólisis.

Otro estudio ha sugerido que las células Treg inducen apoptosis de células T efectoras tanto *in vitro* como *in vivo* a través de una vía dependiente de *tumour-necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-death receptor 5* (TRAIL-DR5)³². La interacción de CD95-CD95L (Fas-FasL) también parece jugar un papel en la función supresora de las células Treg, pero solo en los linfocitos T CD8+, en donde se observó supresión de estas células por apoptosis³³.

Una molécula que posiblemente juegue una función importante en las interacciones Treg con las DC o Treg con las células T efectoras es la galectina 1, la cual es secretada como un homodímero y se une a diversas glicoproteínas, incluyendo CD45, CD43 y CD7. La unión de galectina 1 a su receptor genera arresto del ciclo celular, apoptosis e inhibición de citocinas proinflamatorias³⁴. El bloqueo de la galectina 1 reduce significativamente los efectos inhibitorios de las células Treg de ratón y humanas^{34,35}. También se ha descrito que la galectina 1 puede actuar sobre las células presentadoras de antígenos (APC) y en ellas inducir la síntesis de

IL-27, la cual actúa sobre los Tr1 promoviendo la producción de IL-10, que suprime a su vez los linfocitos Tefec³⁴. Otro miembro de la familia de las galectinas, denominado galectina 10, se identificó, mediante un enfoque proteómico, como una proteína expresada selectivamente por células Treg humanas. El tratamiento con ARN pequeño de interferencia (siARN) específico a galectina 10 revierte el estado anérgico y la supresión producida por las células Treg, por lo que esta molécula podría ser esencial para que las células Treg lleven a cabo sus funciones de supresión y anergia³⁶. Por otra parte, se ha reportado que la molécula GITR se encuentra sobreexpresada en las células Treg y que la neutralización de esta molécula mediante el uso de anticuerpos monoclonales revierte la supresión mediada por las células Treg sobre las células T efectoras, lo que indicaría que GITR también podría participar en la función supresora de los linfocitos Treg³⁷. Sin embargo, las células Treg son capaces de suprimir la proliferación de células T convencionales, que son resistentes a la apoptosis en la misma intensidad que las células T sensibles a ella³⁸, lo que ha puesto en entredicho la importancia de la inducción de apoptosis en la supresión mediada por las Treg.

Modulación del microambiente

Distintos factores bioquímicos en el microambiente de las células T efectoras regulan en gran medida su capacidad de proliferar y de inducir una respuesta inmune eficaz. Un mecanismo de regulación mediante las células Treg es la generación de adenosina con la participación de las ectonucleotidasas CD73 y CD39, expresadas en la superficie de las células Treg, las cuales degradan el trifosfato de adenosina (ATP) y el difosfato de adenosina (ADP) hasta adenosina³⁹. La adenosina se une a cuatro distintos subtipos de receptores de adenosina de superficie acoplados a proteínas G llamados A1, A2A, A2B y A3. El receptor A2A es el principal receptor de adenosina asociado a linfocitos T, mientras que las APC expresan A2A y/o A2B. La adenosina regula la función de las células T reduciendo la secreción de citocinas proinflamatorias, tales como la IL-12 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)⁴⁰, y, por el contrario, estimula la producción de la citocina antiinflamatoria IL-10 en las APC^{40,41}. El papel de CD39 y la adenosina en la función reguladora de las células Treg se ha demostrado utilizando ratones KO de CD39, en donde se observó una proliferación de células T efectoras, a diferencia de los ratones silvestres, que muestran una inhibición de estas células por las Treg³⁹. El hecho de que las Treg produzcan y

respondan a la adenosina implica que esta molécula actúa como un factor autocrino para optimizar la respuesta antiinflamatoria. La adenosina lleva a cabo estas funciones uniéndose a los receptores A2A de otro tipo de células o de las mismas Treg, y de esta manera cataliza la producción de AMP cíclico intracelular, el cual también aumenta la capacidad supresora de las Treg⁴² e inhibe la expresión de moléculas coestimuladoras en las DC¹⁷. Por otra parte, experimentos interesantes han sugerido que el AMP cíclico intracelular también puede ser transferido desde las células Treg hasta las células T efectoras a través de uniones gap⁴².

Un factor limitante de importancia crucial para la supervivencia celular es la disponibilidad de cisteína. Las células T no pueden tomar cisteína de forma extracelular y, en consecuencia, dependen en gran medida de la secreción de la misma por las DC colocalizadas⁴³. A este respecto, ha sido reportado que las células Treg intervienen en este proceso al inhibir indirectamente los linfocitos Tefec a través de la cisteína⁴³. Adicionalmente, la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa derivada de especies reactivas de oxígeno y producidas por linfocitos Treg parece participar en la supresión de las células T efectoras⁴⁴. Los trabajos mencionados anteriormente parecen indicar que la modificación del entorno redox por los linfocitos Treg puede ser un nuevo mecanismo inmunosupresor de estas células.

Receptores de superficie

Dentro de los mecanismos de supresión de las Treg se encuentran los procesos dependientes de contacto, en los cuales las moléculas de la superficie celular (receptores de membrana) son responsables de los efectos supresores de las células Treg.

La importancia de la molécula CTLA-4 fue puesta de manifiesto por el reporte de ratones deficientes de CTLA-4 en las células Treg que desarrollaron una enfermedad autoinmune, así como una baja expresión de moléculas coestimuladoras en las DC y disminución en la función supresora de las células Treg^{45,46}. El CTLA-4 se une a las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86 presentes en las APC; de igual manera lo hace CD28, que se encuentra en los linfocitos T vírgenes para inducir una señal coestimuladora requerida para su activación y proliferación. Sin embargo, CTLA-4 muestra una mayor afinidad por CD80 y CD86 en comparación con CD28, por lo que bloquea la señal coestimuladora e inhibe a los linfocitos Tefec a través de las APC. Esta inhibición se lleva a cabo a través de la disminución de la expresión de moléculas coestimuladoras, aun en

presencia de diversos estímulos de la maduración de las DC, tales como TNF- α , IFN- γ y lipopolisacárido (LPS)^{45,46}. Aunque este mecanismo se presenta principalmente entre las células Treg y las APC, un estudio también reporta que los linfocitos Treg pueden suprimir a los linfocitos Tefec a través de la molécula de CTLA-4⁴⁷.

Aparte de CTLA-4, otras moléculas contribuyen a la función supresora de las Treg, entre ellas el «gen 3 de activación de linfocitos» (LAG3), también llamado CD223, el cual es una molécula de adhesión homóloga a CD4 que se une a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC II) con una afinidad muy alta⁴⁸. El LAG3 ha sido implicado en la función supresora de las Treg a través de una interacción directa entre las Treg y las T efectoras y a través de la modulación de la función de las APC⁴⁸. Respecto a esto último, se ha reportado que la unión de LAG3 de las células Treg al MHC II en las DC resulta en inhibición de la maduración y capacidad inmunoestimuladora de las DC⁴⁹. Por otra parte, ratones KO de LAG3 muestran alteraciones graves en la capacidad supresora de las Treg, pero la transducción retroviral de LAG3 en las células T CD4+ es suficiente para restaurar su función reguladora⁵⁰. Además, al estudiar a las células Treg infiltrantes de tumores de pacientes con melanoma o cáncer colorrectal, se observó que las células Treg LAG3+ forman una subpoblación distinta que produce grandes cantidades de IL-10 y TGF- β ⁵¹. Sin embargo, al investigar la capacidad supresora *in vitro* de las células Treg LAG3+, se observó que fue dependiente de contacto y no mediada por estas citocinas, por lo que la posible contribución de la IL-10 y el TGF- β todavía queda por aclararse⁵¹ en estas células.

Otra molécula involucrada en la función reguladora de las células Treg es CD83, la cual se expresa en la superficie de las Treg y contribuye directamente a la supresión dependiente de contacto por estas células⁵². Interesantemente, la transducción retroviral de CD83 en las células T CD4+ no solo reestablece la función reguladora, sino que también conduce a una sobrerregulación de CTLA-4 y Foxp3⁵². No obstante, el receptor para CD83 aún no ha sido identificado, por lo que la función reguladora de las células Treg a través de CD83 sigue en investigación.

Obesidad y DM2

Los linfocitos Treg han sido asociados a una gran variedad de enfermedades, como enfermedad inflamatoria intestinal, alergia, asma, diabetes *mellitus* de tipo «1» (DM1) y «2» (DM2), esclerosis múltiple, cáncer

e infecciones^{12,53}, entre otras. Sin embargo, en los últimos años, la obesidad y la DM2 han sobresalido por su prevalencia a nivel mundial, así como por su relación con el proceso inflamatorio e inmune, en el cual resalta la participación de las células Treg^{54,55}.

Distintos grupos de investigación han reportado niveles disminuidos de células Treg en el tejido adiposo de ratones obesos con respecto a ratones con peso normal^{56,57}; uno de ellos encontró altos niveles de células Treg en el bazo⁵⁶, pero el otro grupo de investigación no encontró diferencias entre los dos grupos de ratones en el mismo órgano⁵⁷. Un trabajo adicional encontró también una disminución de estas células y propuso que las células B podían ser reguladoras de los linfocitos T, entre ellos los Treg⁵⁸. Interesantemente, las células Treg residentes del tejido adiposo expresaron altos niveles de IL-10 y presentaron un perfil del receptor de células T distinto, comparado con las Treg del bazo o de los ganglios linfáticos o las células T convencionales, lo que sugiere que los linfocitos Treg del tejido adiposo pueden experimentar selección antigénica⁵⁷. Los niveles disminuidos de linfocitos Treg en el tejido adiposo posiblemente sean una consecuencia de los altos niveles de leptina, la cual se encuentra en concentraciones elevadas durante la obesidad e inhibe la proliferación de las Treg⁵⁹. Otra razón por la cual los linfocitos Treg se encontrarían disminuidos en la obesidad es a consecuencia de las señales inflamatorias producidas por los macrófagos⁵⁶.

Con respecto a los resultados encontrados en humanos, los estudios han sido controversiales^{56,60}, debido a que se reporta tanto una disminución como un aumento en la expresión de Foxp3. Sin embargo, solo se evaluó a nivel de ARNm, por lo que faltaría comprobar sus resultados a nivel de proteína. También ha sido demostrado que la alta expresión de Foxp3 en tejido adiposo se correlaciona con marcadores de inflamación sistémica, tales como proteína C reactiva e interleucina 6 (IL-6), lo que confirmaría una función potencial de las células Treg en la inflamación relacionada con la obesidad, pero no apoyaría la idea de una pérdida de protección por parte de las células Treg que contribuiría a la inflamación del tejido adiposo en pacientes con obesidad, como se sugiere en estudios realizados en animales⁶⁰. Por otro lado, en sangre periférica estos linfocitos se han reportado aumentados en sujetos con obesidad⁶¹ pero en infantes no se encontraron diferencias⁶². Una posible explicación para las discrepancias en los estudios en humanos podría ser la variabilidad en la expresión de Foxp3 en las células Treg humanas, por lo que el empleo de

otros marcadores, como Helios, podría ayudar a aclarar esta cuestión.

En relación con la diabetes, las células Treg han sido encontradas disminuidas en pacientes con DM2^{63,64}, y esto puede ser debido a una mayor susceptibilidad a la apoptosis de las células de los pacientes⁶⁴. Los linfocitos Treg también muestran una buena correlación con el índice de masa corporal, lo que podría indicar que con el aumento de la obesidad en pacientes con DM2 la función protectora de los linfocitos Treg disminuiría debido al cambio hacia un fenotipo proinflamatorio en estos pacientes⁶³. Por otra parte, el número de linfocitos Treg y la resistencia a la insulina también se han encontrado correlacionados⁵⁷, por lo que la inmunoterapia basada en estas células podría ser un blanco para el tratamiento de la DM2 y la obesidad. Esto se demostró con la expansión de las células Treg, lo cual resultó en una mejoría de la tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina en una forma dependiente de IL-10 en ratones con obesidad inducida por una dieta rica en grasa^{57,65}, mientras que la depleción de las células Treg agrava la función metabólica, incluso en ratones no obesos^{57,66}. De la misma manera, un tratamiento oral con anti-CD3 y β -glucosilceramida en ratones diabéticos *ob/ob* restauró los niveles de las células Treg asociadas a tejido adiposo visceral y mejoró los niveles de glucosa sanguínea, la inflamación del tejido adiposo y el daño hepático⁶⁷; además, la transferencia de Treg a ratones diabéticos *db/db* previene la nefropatía diabética⁶⁶. Por otra parte, la administración de ácido γ -aminobutírico (GABA) reduce la ganancia de peso en ratones alimentados con una dieta rica en grasa, junto con una mejoría de los niveles de glucosa y resistencia a la insulina, así como un aumento del número de linfocitos Treg⁶⁸. También se ha evaluado un compuesto del té verde, el epigallocatequina-3-galato (EGCG), que induce un aumento de las células T expresando Foxp3, así como una potencialización de su funcionalidad a través de la secreción de IL-10 y supresión de NF- κ B por la inducción de cambios epigenéticos⁶⁹.

Conclusiones

Se ha reportado una gran variedad de marcadores para la identificación de células Treg, tanto en ratón como en humano. Los mecanismos básicos mediante los cuales las células Treg llevan a cabo su función son: síntesis de citocinas, citólisis, modulación del microambiente y mediante receptores de superficie. Aunque la mayoría de los reportes muestran que estos mecanismos participan de manera importante en la

función reguladora de las células Treg, otros muestran lo contrario. La polémica en los resultados puede ser debida a la presencia de distintas subpoblaciones y a la metodología utilizada para la identificación y purificación de las células Treg.

Los estudios de células Treg relacionados con la obesidad parecen mostrar una disminución de estas células en el tejido adiposo, lo que indicaría una pérdida de protección por parte de las células Treg que conduciría a un estado inflamatorio. En DM2, se han reportado niveles disminuidos de células Treg y una correlación con la resistencia a la insulina y los niveles de glucosa; además, su expansión revierte las alteraciones metabólicas, lo que indicaría una función primordial en esta enfermedad. En resumen, las células Treg tienen una participación muy activa en la regulación del sistema inmune y en la fisiopatología de la obesidad y la DM2, por lo que podrían ser un blanco terapéutico para el tratamiento de estas enfermedades; sin embargo, es necesario realizar más estudios para corroborar esta propuesta.

Agradecimientos

Juan Manuel Guzmán-Flores es becario posdoctoral CONACYT (registro 162015).

Bibliografía

1. Yamaguchi T, Wing JB, Sakaguchi S. Two modes of immune suppression by Foxp3(+) regulatory T cells under inflammatory or non-inflammatory conditions. *Semin Immunol.* 2011;23(6):424-30.
2. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol.* 1995;155(3):1151-64.
3. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science.* 2003;299(5609):1057-61.
4. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol.* 2003;4(4):330-6.
5. Allan SE, Crome SQ, Crellin NK, et al. Activation-induced FOXP3 in human T effector cells does not suppress proliferation or cytokine production. *Int Immunol.* 2007;19(4):345-54.
6. Thornton AM, Korty PE, Tran DQ, et al. Expression of Helios, an Ikaros transcription factor family member, differentiates thymic-derived from peripherally induced Foxp3+ T regulatory cells. *J Immunol.* 2010;184(7):3433-41.
7. Schmetterer KG, Neunkirchner A, Pickl WF. Naturally occurring regulatory T cells: markers, mechanisms, and manipulation. *FASEB J.* 2012;26(6):2253-76.
8. Yi H, Zhen Y, Jiang L, Zheng J, Zhao Y. The phenotypic characterization of naturally occurring regulatory CD4+CD25+ T cells. *Cell Mol Immunol.* 2006;3(3):189-95.
9. Chen X, Oppenheim JJ. Resolving the identity myth: key markers of functional CD4+FoxP3+ regulatory T cells. *Int Immunopharmacol.* 2011;11(10):1489-96.
10. Shevach EM. From vanilla to 28 flavors: multiple varieties of T regulatory cells. *Immunity.* 2006;25(2):195-201.
11. Peterson RA. Regulatory T-cells: diverse phenotypes integral to immune homeostasis and suppression. *Toxicol Pathol.* 2012;40(2):186-204.
12. Workman CJ, Szymczak-Workman AL, Collison LW, Pillai MR, Vignali DA. The development and function of regulatory T cells. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(16):2603-22.

13. Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol Med*. 2007;13(3):108-16.
14. Pandiyan P, Zheng L, Ishihara S, Reed J, Lenardo MJ. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat Immunol*. 2007;8(12):1353-62.
15. Oberle N, Eberhardt N, Falk CS, Krammer PH, Suri-Payer E. Rapid suppression of cytokine transcription in human CD4+CD25 T cells by CD4+Foxp3+ regulatory T cells: independence of IL-2 consumption, TGF-beta, and various inhibitors of TCR signaling. *J Immunol*. 2007;179(6):3578-87.
16. Collison LW, Pillai MR, Chaturvedi V, Vignali DA. Regulatory T cell suppression is potentiated by target T cells in a cell contact, IL-35- and IL-10-dependent manner. *J Immunol*. 2009;182(10):6121-8.
17. Fassbender M, Gerlitzki B, Ullrich N, et al. Cyclic adenosine monophosphate and IL-10 coordinately contribute to nTreg cell-mediated suppression of dendritic cell activation. *Cell Immunol*. 2010;265(2):91-6.
18. Taams LS, Smith J, Rustin MH, Salmon M, Poulter LW, Akbar AN. Human anergic/suppressive CD4(+)CD25(+) T cells: a highly differentiated and apoptosis-prone population. *Eur J Immunol*. 2001;31(4):1122-31.
19. Green EA, Gorelik L, McGregor CM, Tran EH, Flavell RA. CD4+CD25+ T regulatory cells control anti-islet CD8+ T cells through TGF-beta-TGF-beta receptor interactions in type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(19):10878-83.
20. Piccirillo CA, Letterio JJ, Thornton AM, et al. CD4(+)CD25(+) regulatory T cells can mediate suppressor function in the absence of transforming growth factor beta1 production and responsiveness. *J Exp Med*. 2002;196(2):237-46.
21. Chen W, Jin W, Hardegen N, et al. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med*. 2003;198(12):1875-86.
22. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature*. 2007;450(7169):566-9.
23. Collison LW, Chaturvedi V, Henderson AL, et al. IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population. *Nat Immunol*. 2010;11(12):1093-101.
24. Bardel E, Larousse F, Charlot-Rabiega P, Coulomb-L'Hermine A, Devergne O. Human CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells do not constitutively express IL-35. *J Immunol*. 2008;181(10):6898-905.
25. Chaturvedi V, Collison LW, Guy CS, Workman CJ, Vignali DA. Cutting edge: Human regulatory T cells require IL-35 to mediate suppression and infectious tolerance. *J Immunol*. 2011;186(12):6661-6.
26. Lu LF, Lind EF, Gondek DC, et al. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature*. 2006;442(7106):997-1002.
27. Putheti P, Awasthi A, Popoola J, Gao W, Strom TB. Human CD4 memory T cells can become CD4+IL-9+ T cells. *PLoS One*. 2010;5(1): e8706.
28. Elyaman W, Bradshaw EM, Uytendoven C, et al. IL-9 induces differentiation of Th17 cells and enhances function of FoxP3+ natural regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(31):12885-90.
29. Gondek DC, Lu LF, Quezada SA, Sakaguchi S, Noelle RJ. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4+CD25+ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism. *J Immunol*. 2005;174(4):1783-6.
30. Zhao DM, Thornton AM, DiPaolo RJ, Shevach EM. Activated CD4+CD25+ T cells selectively kill B lymphocytes. *Blood*. 2006;107(10):3925-32.
31. Cao X, Cai SF, Fehniger TA, et al. Granzyme B and perforin are important for regulatory T cell-mediated suppression of tumor clearance. *Immunity*. 2007;27(4):635-46.
32. Ren X, Ye F, Jiang Z, Chu Y, Xiong S, Wang Y. Involvement of cellular death in TRAIL/DR5-dependent suppression induced by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells. *Cell Death Differ*. 2007;14(12):2076-84.
33. Strauss L, Bergmann C, Whiteside TL. Human circulating CD4+CD25highFoxp3+ regulatory T cells kill autologous CD8+ but not CD4+ responder cells by Fas-mediated apoptosis. *J Immunol*. 2009;182(3):1469-80.
34. Cedeno-Laurent F, Dimitroff CJ. Galectin-1 research in T cell immunity: past, present and future. *Clin Immunol*. 2012;142(2):107-16.
35. Garin MI, Chu CC, Golshayan D, Cernuda-Morillon E, Wait R, Lechler RI. Galectin-1: a key effector of regulation mediated by CD4+CD25+ T cells. *Blood*. 2007;109(5):2058-65.
36. Kubach J, Lutter P, Bopp T, et al. Human CD4+CD25+ regulatory T cells: proteome analysis identifies galectin-10 as a novel marker essential for their anergy and suppressive function. *Blood*. 2007;110(5):1550-8.
37. McHugh RS, Whitters MJ, Piccirillo CA, et al. CD4(+)CD25(+) immunoregulatory T cells: gene expression analysis reveals a functional role for the glucocorticoid-induced TNF receptor. *Immunity*. 2002;16(2):311-23.
38. Szymczak-Workman AL, Delgoffe GM, Green DR, Vignali DA. Cutting edge: regulatory T cells do not mediate suppression via programmed cell death pathways. *J Immunol*. 2011;187(9):4416-20.
39. Deaglio S, Dwyer KM, Gao W, et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med*. 2007;204(6):1257-65.
40. Hasko G, Kuhel DG, Chen JF, et al. Adenosine inhibits IL-12 and TNF-[alpha] production via adenosine A2a receptor-dependent and independent mechanisms. *FASEB J*. 2000;14(13):2065-74.
41. Nemeth ZH, Lutz CS, Csoka B, et al. Adenosine augments IL-10 production by macrophages through an A2B receptor-mediated posttranscriptional mechanism. *J Immunol*. 2005;175(12):8260-70.
42. Bopp T, Becker C, Klein M, et al. Cyclic adenosine monophosphate is a key component of regulatory T cell-mediated suppression. *J Exp Med*. 2007;204(6):1303-10.
43. Yan Z, Garg SK, Kipnis J, Banerjee R. Extracellular redox modulation by regulatory T cells. *Nat Chem Biol*. 2009;5(10):721-3.
44. Efimova O, Szankasi P, Kelley TW. Ncf1 (p47phox) is essential for direct regulatory T cell mediated suppression of CD4+ effector T cells. *PLoS One*. 2011;6(1):e16013.
45. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science*. 2008;322(5899):271-5.
46. Onishi Y, Fehervari Z, Yamaguchi T, Sakaguchi S. Foxp3+ natural regulatory T cells preferentially form aggregates on dendritic cells in vitro and actively inhibit their maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(29):10113-8.
47. Paust S, Lu L, McCarty N, Cantor H. Engagement of B7 on effector T cells by regulatory T cells prevents autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(28):10398-403.
48. Okamura T, Fujio K, Sumitomo S, Yamamoto K. Roles of LAG3 and EGR2 in regulatory T cells. *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl 2:i96-100.
49. Liang B, Workman C, Lee J, et al. Regulatory T cells inhibit dendritic cells by lymphocyte activation gene-3 engagement of MHC class II. *J Immunol*. 2008;180(9):5916-26.
50. Huang CT, Workman CJ, Flies D, et al. Role of LAG-3 in regulatory T cells. *Immunity*. 2004;21(4):503-13.
51. Camisaschi C, Casati C, Rini F, et al. LAG-3 expression defines a subset of CD4(+)CD25(high)Foxp3(+) regulatory T cells that are expanded at tumor sites. *J Immunol*. 2010;184(11):6545-51.
52. Reinwald S, Wiethe C, Westendorf AM, et al. CD83 expression in CD4+ T cells modulates inflammation and autoimmunity. *J Immunol*. 2008;180(9):5890-7.
53. Garcia-Hernandez MH, Alvarado-Sanchez B, Calvo-Turrubiarres MZ, et al. Regulatory T Cells in children with intestinal parasite infection. *Parasite Immunol*. 2009;31(10):597-603.
54. Guzman-Flores JM, Lopez-Briones S. Cells of innate and adaptive immunity in type 2 diabetes and obesity. *Gac Med Mex*. 2012;148(4):381-9.
55. Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):709-16.
56. Deiluijs J, Shah Z, Shah N, et al. Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in tregulatory cell numbers. *PLoS One*. 2011;6(1):e16376.
57. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med*. 2009;15(8):930-9.
58. Defuria J, Belkina AC, Jagannathan-Bogdan M, et al. B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(13):5133-8.
59. Matarese G, Procaccini C, De Rosa V, Horvath TL, La Cava A. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. *Trends Mol Med*. 2010;16(6):247-56.
60. Zeyda M, Huber J, Prager G, Stulnig TM. Inflammation correlates with markers of T-cell subsets including regulatory T cells in adipose tissue from obese patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(4):743-8.
61. van der Weerd K, Dik WA, Schrijver B, et al. Morbidly obese human subjects have increased peripheral blood CD4+ T cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype. *Diabetes*. 2012;61(2):401-8.
62. Svec P, Vasarhelyi B, Paszthy B, et al. Do regulatory T cells contribute to Th1 skewness in obesity? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115(7):439-43.
63. Jagannathan-Bogdan M, McDonnell ME, Shin H, et al. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J Immunol*. 2011;186(2):1162-72.
64. Zeng C, Shi X, Zhang B, et al. The imbalance of Th17/Th1/Tregs in patients with type 2 diabetes: relationship with metabolic factors and complications. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(2):175-86.
65. Winer S, Chan Y, Paltser G, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med*. 2009;15(8): 921-9.
66. Eller K, Kirsch A, Wolf AM, et al. Potential role of regulatory T cells in reversing obesity-linked insulin resistance and diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2011;60(11):2954-62.
67. Ilan Y, Maron R, Tukpah AM, et al. Induction of regulatory T cells decreases adipose inflammation and alleviates insulin resistance in ob/ob mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(21):9765-70.
68. Tian J, Dang HN, Yong J, et al. Oral treatment with gamma-aminobutyric acid improves glucose tolerance and insulin sensitivity by inhibiting inflammation in high fat diet-fed mice. *PLoS One*. 2011;6(9):e25338.
69. Yun JM, Jialal I, Devaraj S. Effects of epigallocatechin gallate on regulatory T cell number and function in obese v. lean volunteers. *Br J Nutr*. 2010;103(12):1771-7.

Diferenciación neuroendocrina en adenocarcinoma de próstata

Lázaro Ramírez-Balderrama¹, Sergio López-Briones², Leonel Daza-Benítez³, Maciste H. Macías², Teresa López-Gaytán¹ y Victoriano Pérez-Vázquez^{2*}

¹Departamento de Anatomía Patológica, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) T1, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), León, Guanajuato, México; ²Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, Campus León, León, Guanajuato, México; ³Unidad de Investigación UMAE 48, IMSS, León, Guanajuato, México

Resumen

La próstata es una glándula compuesta por diferentes tipos celulares y componentes extracelulares con funciones definidas. El compartimento estromal incluye tejido nervioso, fibroblastos, linfocitos, macrófagos, células endoteliales (CE) y músculo liso. El compartimento epitelial está compuesto de células epiteliales lumbinales, basales y neuroendocrinas, escasas en número pero importantes en la regulación del crecimiento, diferenciación y función secretora. En el adenocarcinoma prostático, las células neuroendocrinas se multiplican en los casos de alto grado y en estadios avanzados, especialmente aquellos tratados hormonalmente que adquieren resistencia al tratamiento supresor hormonal. Los receptores androgénicos intervienen en la génesis tumoral del adenocarcinoma prostático. El tratamiento supresor hormonal inhibe los receptores androgénicos en el epitelio prostático. Las células neuroendocrinas carecen de estos receptores, su crecimiento es independiente y el tratamiento supresor hormonal no elimina las células neoplásicas neuroendocrinas, por el contrario proliferan después de la terapia y establecen una red paracrina estimulando la proliferación de células neoplásicas independientes de andrógenos y conducen a recurrencia tumoral. En este trabajo describimos la función de las células neuroendocrinas en tejido normal, así como en adenocarcinoma prostático, incluyendo la estimulación de la proliferación neoplásica, invasión, resistencia a la apoptosis y angiogénesis, y describimos algunas vías moleculares involucradas en la diferenciación neuroendocrina.

PALABRAS CLAVE: Próstata. Adenocarcinoma. Diferenciación neuroendocrina.

Abstract

The human prostate is a gland composed of many types of cells and extracellular components with specific functions. The stromal compartment includes nerve tissue, fibroblasts, lymphocytes, macrophages, endothelial cells, and smooth muscular cells. The epithelial compartment is composed of luminal epithelial cells, basal cells, and a lesser number of neuroendocrine cells, which are transcendental in growth regulation, differentiation, and secretory function. In prostate cancer, neuroendocrine cells replicate especially in high grade and advanced stage, and hormonally treated tumoral cells adopt characteristics that make them resistant to hormonal deprivation. Androgen receptors have a crucial role in tumorigenesis of prostate adenocarcinoma. Deprivation hormone therapy blocks the expression of androgen receptors in the prostatic epithelial cells. Neuroendocrine cells lack androgen receptors; their growth is hormonally independent and that is why deprivation hormonal therapy does not eliminate the neoplastic neuroendocrine cells. In contrast, these types of cells proliferate after therapy and make a paracrine network, stimulating the proliferation of androgen-independent neoplastic cells, which finally lead to tumoral recurrence. In this work we describe the neuroendocrine function in

Correspondencia:

*Victoriano Pérez Vázquez
Departamento de Ciencias Médicas
División de Ciencias de la Salud
Universidad de Guanajuato
Campus León. 20 de Enero 929
Col. Obregón, C.P. 37320, León, Guanajuato, México
E-mail: vicpe@live.com.mx
vpvazquez@ugto.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 01-05-2013

Fecha de aceptación: 25-10-2013

normal tissue and in prostatic adenocarcinoma, including neoplastic proliferation stimulation, invasion, apoptosis resistance, and angiogenesis, and describe some molecular pathways involved in this neuroendocrine differentiation.
(Gac Med Mex. 2013;149:639-45)

Corresponding autor: Victoriano Pérez-Vázquez, vicpe@live.com.mx; vpvazquez@ugto.mx

KEY WORDS: Prostate. Adenocarcinoma. Neuroendocrine differentiation.

Anatomía de la próstata

La próstata es una glándula mixta tubuloalveolar que rodea el cuello de la vejiga y de la uretra, y está cubierta por una capa fibrosa y muscular. Se divide anatómicamente en cinco lóbulos (anterior, medio, posterior y dos laterales). Una división que correlaciona mejor con las características fisiológicas y patológicas divide la próstata en regiones periférica, central, transicional y periuretral¹. La próstata humana normal es considerada un complejo glandular tubuloalveolar dividido en dos compartimentos, el estromal y el epitelial. El compartimento estromal consiste en una matriz de tejido conectivo formado por una amplia variedad celular, como tejido nervioso, fibroblastos, linfocitos, macrófagos, CE y células de músculo liso, con funciones estructurales e inmunológicas definidas.

El compartimento epitelial está formado por un complejo glandular epitelial inmerso en una matriz de tejido conectivo organizado por glándulas que se ramifican desde la uretra hasta los acinos secretores¹. El epitelio está integrado por tres variedades celulares, las epiteliales lumbinales, las epiteliales basales y las neuroendocrinas. Las células epiteliales lumbinales son las más numerosas, están diferenciadas y secretan antígeno prostático específico y fosfatasa ácida a la luz glandular. Además, expresan elevados niveles de receptores androgénicos; por lo tanto, son dependientes de andrógenos para su sobrevivencia². Las células epiteliales basales, por el contrario, están poco diferenciadas, no tienen actividad secretora, están distribuidas en la membrana basal, y su número es menor. Estas células morfológicamente se caracterizan por ser pequeñas, con formas aplanadas a cuboides, expresan bajos niveles de receptores androgénicos y son independientes de andrógenos para su sobrevivencia. Sin embargo, pueden expresar receptores β de estrógenos y proliferar durante la terapia estrogénica^{2,3}. Es probable que este efecto se deba a la vía de señalización de receptores estrogénicos a través del estroma. El tercer tipo celular consiste en células neuroendocrinas

que se ubican entre las células del compartimento basal. Se han identificado en el epitelio de los acinos y conductos de todas partes de la glándula, están terminalmente diferenciadas y el tipo celular posmitótico es insensible a los andrógenos⁴. En estadios fisiológicos, esta variedad celular tiene un papel fundamental en el crecimiento, mantenimiento y proliferación celular a través de mecanismos paracrinós, y su importancia se incrementa en procesos patológicos específicos, por lo que merecen consideraciones especiales para su estudio.

Mecanismos de regulación neuroendocrina

Las células neuroendocrinas fueron caracterizadas en 1980⁵. Esta variedad celular tiene propiedades duales de células endocrinas y neuronas, cuya principal característica es la función secretora autocrina y paracrina; se distribuyen a través de los conductos y acinos prostáticos normales. Estudios recientes indican que estas células se originan de células tallo pluripotenciales, compartiendo el origen de las células basales y las lumbinales secretoras⁶. La expresión del antígeno prostático determinado en estudios previos ha desatado controversia sobre el origen de estas células, debido a que se ha planteado un origen común de la célula tallo con sus contrapartes epiteliales. Aumüller describió las células neuroendocrinas como de origen neurogénico y, por lo tanto, distinto a las células derivadas del seno urogenital como las células basales y las secretoras⁷.

Se han identificado dos tipos de células neuroendocrinas, las abiertas y las cerradas. Las células abiertas presentan extensiones en el ápice que se conecta con la luz. Las células neuroendocrinas cerradas tienen procesos semejantes a las dendritas que se extienden hacia las células adyacentes, localizadas en la lámina basal y topográficamente relacionadas con terminaciones nerviosas⁵.

Las células neuroendocrinas forman una red de comunicación que, a través de una gran variedad de

productos secretados, regula las funciones celulares, la secreción y la diferenciación prostática. Las células neuroendocrinas tienen gran cantidad de gránulos citoplásmicos que se detectan usando los anticuerpos correspondientes. Estos gránulos contienen proteínas como cromogranina A (CrA) y B (CrB), sinaptofisina y enolasa neuronal específica, somatostatina, gonadotropina coriónica humana, hormona estimulante de la tiroides, hormona relacionada con la hormona paratiroides, bombesina, varias proteínas relacionadas con la familia de la calcitonina, adrenomedulina y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)⁵.

Interesantemente, se han reportado niveles relativamente elevados de estos péptidos en el líquido seminal y la mayoría de estos productos pueden ser medidos en suero⁸⁻¹⁰. De estos productos, la CrA y la enolasa neuronal específica son los más estudiados y se han utilizado como marcadores de diferenciación neuroendocrina prostática¹¹. Los péptidos son liberados por exocitosis como hormonas o prohormonas de las células neuroendocrinas por fusión de los gránulos con la membrana celular, alcanzando a las células blanco a través de distintos mecanismos, endocrino, paracrino, autocrino o neuroendocrino. Así, estas células regulan la secreción, diferenciación, desarrollo, crecimiento prostático y muerte celular¹².

Se ha visto que las células neuroendocrinas pierden los antígenos Ki-67 y MIB-1 asociados a la proliferación, y de esta manera se consideran como células posmitóticas plenamente diferenciadas sin expresión de receptores androgénicos, lo que indica que no responden a los andrógenos⁵. En estados patológicos como la hiperplasia prostática benigna y el adenocarcinoma de próstata, se han encontrado receptores para algunos de estos productos neuroendocrinos, entre los cuales se incluyen la serotonina (5HT1a), la bombesina/péptido liberador de gastrina/GRP (GRPR), la neurtensina, la somatostatina, la colecistocinina, la calcitonina y el neuropéptido Y.

La regulación de las células neuroendocrinas en el tejido prostático normal y neoplásico no depende de andrógenos; sin embargo, sí expresan receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y C-Erb B-2, como describió Iwamura en 1998¹³, sugiriendo que el EGFR-1 está involucrado en la regulación de estas células¹⁴. La regulación de las células neuroendocrinas es modulada por algunos factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico [EGF], factor de crecimiento transformador α [TGF- α]) y no por hormonas; sin embargo, no se descarta la influencia de las secreciones de las células epiteliales basales y luminales

a través de la señalización cruzada, por lo que dentro de las vías reguladoras también están involucrados los productos celulares, neuropéptidos y serotonina¹⁵.

La expresión de CrA como marcador de diferenciación neuroendocrina se ha reportado en las líneas celulares LNCaP y DU-145, así como la regulación de su expresión por citocinas como interleucina 1 (IL-1), 6 (IL-6) y 2 (IL-2). En particular, la IL-6 induce el crecimiento celular prostático modulando la actividad de las células neuroendocrinas en la glándula prostática. También induce la formación de extensiones neuríticas e influye en las características morfológicas asociadas a la diferenciación neuroendocrina, así como en la expresión de marcadores neuronales¹⁶. Se ha reportado que en las células neuroendocrinas prostáticas hay terminaciones nerviosas provenientes de nervios eferentes autonómicos, sugiriendo su regulación por parte del sistema nervioso⁷.

Células neuroendocrinas en la hiperplasia prostática

Se han identificado escasas células neuroendocrinas y sus productos de secreción en los nódulos maduros de hiperplasia prostática benigna. Sin embargo, también se han descrito pequeños nódulos de proliferación hiperplásica que parecen crecer junto a grandes nódulos, conteniendo abundantes células neuroendocrinas¹⁷. Estudios complementarios muestran una correlación en la expresión del marcador de proliferación celular Ki-67 en las células prostáticas neuroendocrinas y también en células neuroendocrinas de tejido con hiperplasia prostática benigna^{17,18}, lo que sugiere que las células neuroendocrinas tienen importancia en la homeostasis de la estructura glandular en la primera fase del desarrollo de la hiperplasia prostática.

Diferenciación neuroendocrina en el adenocarcinoma de próstata

El adenocarcinoma de próstata es la segunda causa de mortalidad por neoplasias malignas en hombres mayores de 40 años. La incidencia de cáncer de próstata continúa en aumento, con variaciones importantes en el pronóstico individual. Los principales indicadores pronósticos incluyen el estadio clínico, la presencia del antígeno prostático específico, el porcentaje de afectación neoplásica y el grado histológico de Gleason en la biopsia central. El grado histológico del tumor correlaciona con el potencial invasivo local y metastásico¹⁹.

Sin embargo, es importante establecer indicadores pronósticos válidos que ayuden al diseño del tratamiento personalizado adecuado²⁰.

A diferencia de las células epiteliales, las neuroendocrinas, en condiciones tanto fisiológicas como patológicas, no expresan receptores de andrógenos ni antígeno prostático específico²¹; estas son consideradas terminalmente diferenciadas y posmitóticas²². Por otro lado, se ha descrito que las células neuroendocrinas son positivas para citoqueratina 18, un marcador de células lumbinales secretoras²¹. Además de otras enzimas como la α -metil-acil-CoA racemasa, involucrada en la β -oxidación de los ácidos grasos, estas pueden encontrarse en los casos de adenocarcinoma de próstata; sin embargo, no se expresan en células neuroendocrinas de la próstata normal, lo que sugiere que esta variedad celular en el cáncer de próstata es parte de la neoplasia maligna²³.

Las características morfológicas celulares en el adenocarcinoma de próstata también se modifican visiblemente, pierden los procesos dendríticos que se extienden a las células adyacentes volviéndose similares a las células neoplásicas circundantes²⁴. Se ha sugerido que las células neoplásicas en el adenocarcinoma sufren un proceso de transdiferenciación a células neuroendocrinas, presentando un fenotipo neuroendocrino normal y expresando los marcadores de diferenciación neuroendocrina. Apoyando esta teoría, se encontró en la línea celular LNCaP un potencial para adquirir diferenciación neuroendocrina *in vitro*, al ser privadas de andrógenos, a pesar de que estas son células neoplásicas andrógeno dependientes²⁵, o bien con agentes que incrementan los niveles intracelulares de AMPc. Adicionalmente, se ha demostrado que la diferenciación neuroendocrina es más frecuente en las metástasis óseas que en el foco del tumor primario, sugiriendo que durante el proceso de metástasis ocurre transdiferenciación de las células del adenocarcinoma²⁶.

En el contexto neoplásico existen tumores compuestos exclusivamente de células neuroendocrinas, como el carcinoma de células pequeñas y carcinoides, que son poco frecuentes (menos del 1% de todas las neoplasias de próstata), generalmente están asociados a síndromes paraneoplásicos²⁷ y son más agresivos. De manera similar al carcinoma de células pequeñas de otros órganos, es necesario diferenciarlos de los adenocarcinomas convencionales con un componente de células pequeñas que son más frecuentes. El término diferenciación neuroendocrina se refiere a células aisladas o grupos pequeños de células neuroendocrinas

en adenocarcinoma de próstata convencional³. Lo más frecuente es que la diferenciación neuroendocrina se presente de manera focal en el adenocarcinoma de próstata convencional.

El carcinoma de células pequeñas muestra un patrón de crecimiento difuso, con abundantes células en mitosis y cuerpos de apoptosis. Las células neoplásicas tienen escaso citoplasma, cromatina granular fina con moldeamiento nuclear y pérdida de la relación núcleo/citoplasma, y pueden identificar con marcadores neuroendocrinos. La CrA es el marcador más utilizado; algunos investigadores han encontrado que tiene mayor sensibilidad y especificidad. Se ha reportado que todos los adenocarcinomas de próstata tienen algunas células neuroendocrinas, mientras que solo el 5-10% de los adenocarcinomas de próstata contienen abundantes células neuroendocrinas, las cuales también están presentes en la neoplasia intraepitelial prostática y en adenocarcinoma de próstata metastásico²⁸. La diferenciación neuroendocrina se incrementa en los casos de alto grado en la escala de Gleason y estadios avanzados, particularmente en los casos tratados hormonalmente y tumores refractarios a tratamiento supresor hormonal²⁹.

De forma consistente con los hallazgos morfológicos, los niveles séricos de CrA están más elevados en pacientes con adenocarcinoma de próstata que en aquellos con procesos benignos y la elevación de la CrA sérica correlaciona con el estadio tumoral y la resistencia neoplásica a la terapia hormonal. Esto sugiere que los niveles séricos de CrA son un factor pronóstico independiente de la progresión neoplásica maligna. Por lo anterior, los niveles elevados de CrA predicen un peor pronóstico independientemente de las concentraciones de antígeno prostático específico en suero^{19,30}. Otros marcadores séricos como la CrB, la secretoneurina y el péptido liberador de gastrina/proGRP son útiles como marcadores diagnósticos o pronósticos adicionales, pero son poco utilizados^{31,32}.

Las células neoplásicas neuroendocrinas no expresan receptores de andrógenos; por lo tanto, son andrógeno independientes, pueden sobrevivir y continuar funcionando en un ambiente libre de andrógenos debido a que establecen redes autocrinas y paracrinas que regulan el crecimiento y diferenciación independiente de estímulo androgénico³³. En presencia de andrógenos, las células neuroendocrinas incrementan la migración y metástasis de las células de adenocarcinoma de próstata³⁴. Por otro lado, los neuropéptidos estimulan el crecimiento andrógeno independiente y la

invasividad en las líneas celulares de adenocarcinoma prostático. En estudios *in vitro*, tanto la vía de la proteína tirosina cinasa como la proteína cinasa C son requeridas para la actividad de los neuropéptidos. Además, la bombesina tiene una función mitogénica en las células de adenocarcinoma de próstata, gracias a la activación de los factores de transcripción Elk-1 y el gen *c-fos* de activación temprana³⁵.

Yang, et al. desarrollaron un modelo experimental autocrino sobreexpresando el GRP en la línea celular LNCaP, generando la línea celular LNCaPGRP, que mostró crecimiento dependiente de andrógenos con incremento en la movilidad *in vitro*³⁶. Cuando esta línea se implantó en ratones castrados, se produjeron tumores agresivos que expresaron GRP, antígeno prostático específico y receptores de andrógenos localizados a nivel nuclear. Los estudios de inmunoprecipitación de cromatina sugieren que el GRP recluta y activa al promotor de receptores de andrógenos en ausencia de estos. La actividad de la metaloproteasa de matriz colagenasa (MMP) de tipo 4 está regulada e incrementa por la acción de neuropéptidos³⁷. La MMP-4 está asociada con diversas actividades biológicas, como la invasión tumoral, la metástasis y la angiogénesis. La proteína MMP-MT1 y su ARN mensajero (ARNm) están expresados en las células andrógeno independiente tales como PC-3, DU-145 y TSUp1, pero no en la línea andrógeno dependiente LNCaP. El péptido liberador de gastrina induce la expresión de la proteína MT1-MMP en las células DU-145 y también incrementa la capacidad de invasión de estas células³⁸. Los tumores de alto grado en la escala de Gleason son más proclives a expresar MMP-9 y bombesina que los tumores de bajo grado. La bombesina incrementa la expresión de la enzima proteolítica activadora del plasminógeno tipo urocinasa y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), y también estimula la secreción y activación de las MMP-9³⁷.

La calcitonina afecta al crecimiento y migración de ciertas líneas celulares de cáncer de próstata y desempeña un papel importante en la regulación del crecimiento y metástasis del hueso³⁹. El hecho de que la línea celular LNCaP sufra alteraciones similares en el metabolismo del calcio puede deberse a un incremento en la resistencia a la apoptosis o a sobreexpresión de Bcl-2, como resultado de la diferenciación neuroendocrina. Esto sugiere que dichas alteraciones crean un ambiente favorable para el funcionamiento de mecanismos que inhiban la apoptosis, ya que estos son un prerrequisito para que la célula regule exitosamente el estímulo proapoptótico.

Enfoque terapéutico para inhibir la diferenciación neuroendocrina

Análogos de la somatostatina

La somatostatina contrarresta la diferenciación neuroendocrina y regula otros mecanismos del crecimiento celular, a través de receptores de somatostatina (SSRT) expresados en todas las células del compartimento epitelial y estromal. Entre los mecanismos potenciales antitumorales de los SSRT se incluyen la inhibición de la angiogénesis, la proliferación y la inducción de apoptosis^{40,41}. Los efectos secundarios reportados son de naturaleza gastrointestinal, incluyendo náuseas, constipación y diarrea. La somatostatina es la única sustancia neuroendocrina que inhibe la diferenciación neuroendocrina. Hay dos análogos de somatostatina disponibles de uso clínico. Octreotide no ha tenido resultados satisfactorios⁴². El adenocarcinoma de próstata refractario a tratamiento hormonal presentó una menor respuesta a la monoterapia, mientras que en combinación con dexametasona se reportó una disminución del antígeno prostático específico y respuesta sintomática en el 90% de los pacientes refractarios a tratamiento supresor hormonal con siete meses de sobrevida libre de progresión⁴³⁻⁴⁵. La terapia de análogos de somatostatina en combinación con otros agentes tiene buen efecto en los casos de adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas⁴⁴.

Antagonistas de bombesina

Los efectos fisiológicos del péptido liberador de gastrina/bombesina (GRP) están relacionados con el potencial metastásico de invasión y crecimiento dependiente de andrógenos y la presencia de sus receptores en las vías de señalización intracelular de células con adenocarcinoma de próstata⁴⁶. La mayoría de los estudios de adenocarcinoma humano expresaron ARNm para el receptor de GRP, sugiriendo que la bombesina/GRP tiene un papel significativo en la progresión del adenocarcinoma de próstata convencional. Se reportó que el antagonista de bombesina/GRP RC-3940-II tiene un marcado efecto inhibitorio en el crecimiento de la línea celular de adenocarcinoma de próstata PC-3 injertada en ratones⁴⁷. Strangelbergere A. desarrolló un poderoso análogo citotóxico de la bombesina AN-215 capaz de disminuir el índice de la expresión de Bcl-2/Bax en DU-145n y del oncogén antiapoptótico Bcl-2 en LNCaP. Por lo tanto, se ha sugerido que

los antagonistas a la bombesina son una opción terapéutica en esta variedad de neoplasias⁴⁸.

Antagonistas de serotonina

Las células neuroendocrinas producen y secretan 5 hidroxitriptamina (5-HT), un neurotransmisor y potente mitógeno asociado al crecimiento del adenocarcinoma de próstata. Se ha demostrado que los receptores de 5-HT están sobreexpresados en tejidos con cáncer de próstata refractario a tratamiento hormonal y en líneas celulares de cáncer de próstata. Dizeyi, et al. demostraron que la 5-HTR está presente en varios estadios tumorales y que los antagonistas a estos receptores inhiben la actividad proliferativa de las líneas celulares del cáncer de próstata independientes de andrógenos⁴⁹.

Inhibidores de mammalian target of rapamycin (mTOR)

La proteína mTOR es una cinasa reguladora de la transducción proteica que controversialmente estimula el crecimiento celular y la apoptosis. Las alteraciones en la vía de regulación mTOR se presentan en varias neoplasias malignas sólidas que incluyen próstata, vejiga y riñón. Los modelos experimentales *in vivo* e *in vitro* de cáncer de próstata han establecido la importancia de la vía mTOR en el control de la progresión neoplásica y la metástasis. La diferenciación neuroendocrina es activada a través de la vía PI3K-Akt-mTOR. La rapamicina, un inhibidor de mTOR, inhibe significativamente la expresión de la enolasa neuronal específica en las células LNCaP bajo la supresión de andrógenos. La sobrevida y proliferación de la línea celular DU-145 y PC-3 se inhibieron de una manera dosis dependiente con el análogo de la rapamicina CCI-779⁵⁰. Este agente también disminuyó el crecimiento de los injertos derivados de ambas líneas con un efecto mayor contra la neoplasia de la línea PC-3 que contra DU-145⁴⁹.

Conclusiones

El estudio de los mecanismos celulares de diferenciación neuroendocrina del adenocarcinoma de próstata es útil para entender aspectos relevantes sobre la progresión y falta de respuesta al tratamiento hormonal. Identificando las vías de comunicación y retroalimentación celular, será posible describir las características celulares morfológicas y moleculares que permitan dirigir adecuadamente el tratamiento. Al evaluar el

significado pronóstico de la diferenciación neuroendocrina en el adenocarcinoma de próstata, los criterios de mayor trascendencia hasta el momento son la selección de casos basándose en la escala de Gleason y la terapia hormonal previa o concomitante. Sin embargo, el tipo, la duración y la consistencia del tratamiento también pueden ser relevantes. En el manejo terapéutico con deprivación hormonal en el adenocarcinoma de próstata, debe evaluarse detalladamente la diferenciación neuroendocrina, principalmente en estadios avanzados y con un antígeno prostático específico relativamente bajo. La vía neuroendocrina es uno de los mecanismos clave en el adenocarcinoma de próstata refractario a tratamiento hormonal y la terapia en sí induce diferenciación neuroendocrina. Las mediciones de CrA, enolasa neuronal específica y proGRP previas al tratamiento pueden ser predictores pronósticos después de la terapia hormonal. La cuantificación sérica de CrA es recomendable y se trata de una herramienta útil. Aunque las terapias dirigidas a la diferenciación neuroendocrina como análogos de serotonina o bombesina aún están en desarrollo, las terapias combinadas con análogos de la somatostatina son promisorias.

Es necesario realizar aún más estudios para evaluar los factores pronósticos, así como los nuevos tratamientos específicos contra el adenocarcinoma de próstata, principalmente aquellos dirigidos contra el componente neuroendocrino. En el futuro el tratamiento con antagonistas peptídicos, factores de crecimiento, anticuerpos contra factores de crecimiento neuroendocrino o sus receptores podría ser de gran utilidad para el manejo terapéutico, y será necesario, durante la evaluación inicial, la identificación cuidadosa de factores pronósticos relevantes que permitan una mejor respuesta terapéutica ante neoplasias más agresivas.

Bibliografía

1. Aumüller G. Morphologic and endocrine aspects of prostatic function. *Prostate*. 1983;4:195-214.
2. Bonkhoff H, Remberger K. Widespread distribution of nuclear androgen receptors in the basal cell layer of the normal and hyperplastic human prostate. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol*. 1993;422:35-8.
3. Sun Y, Niu J, Huang J. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Am J Transl Res*. 2009;1:148-62.
4. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K. Endocrine-paracrine cell types in the prostate and prostatic adenocarcinoma are postmitotic cells. *Hum Pathol*. 1995;26:167-70.
5. Komiya A, Suzuki H, Imamoto T, et al. Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. *Int J Urol*. 2009;16(1):37-44.
6. Huss WJ, Gray DR, Werdin ES, Funkhouser WK, Smith GJ. Evidence of pluripotent human prostate stem cells in a human prostate primary xenograft model. *Prostate*. 2004;160:77-90.
7. Aumüller G, Leonhardt M, Janssen M, Konrad L, Bjartell A, Abrahamsson PA. Neurogenic origin of human prostate endocrine cells. *Urology*. 1999;53:1041-8.
8. Angelsen A, Syversen U, Haugen OA, Stridsberg M, Mjølnerød OK, Waldum HL. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the prostate:

- do neuroendocrine serum markers reflect immunohistochemical findings? *Prostate*. 1997;30:1-6.
9. Kamiya N, Akakura K, Suzuki H, et al. Pretreatment serum level of neuron specific enolase (NSE) as a prognostic factor in metastatic prostate cancer patients treated with endocrine therapy. *Eur Urol*. 2003;44:309-14.
10. Isshiki S, Akakura K, Kamiya A, Suzuki H, Kamiya N, Ito H. Chromogranin a concentration as a serum marker to predict prognosis after endocrine therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2002;167:512-5.
11. Sasaki T, Kamiya A, Suzuki H, et al. Changes in chromogranin a serum levels during endocrine therapy in metastatic prostate cancer patients. *Eur Urol*. 2005;48:224-9.
12. Cussenot O, Villette JM, Cochand-Priollet B, Berthon P. Evaluation and clinical value of neuroendocrine differentiation in human prostatic tumors. *Prostate Suppl*. 1998;8:43-51.
13. Iwamura M, Koshiba K, Cockett AT. Receptors for BPH growth factors are located in some neuroendocrine cells. *Prostate Suppl*. 1998;8:14-7.
14. Dasilva JO, Amorino GP, Casarez EV, Pemberton B, Parsons SJ. Neuroendocrine-derived peptides promote prostate cancer cell survival through activation of IGF-1R signaling. *Prostate*. 2013;73(8):801-12.
15. Diaz M, Abdul M, Hoossein N. Modulation of neuroendocrine differentiation in prostate cancer by interleukin-1 and -2. *Prostate Suppl*. 1998;8:32-6.
16. Spiotto MT, Chung TD. STAT3 mediates IL-6-induced neuroendocrine differentiation in prostate cancer cells. *Prostate*. 2000;42:186-95.
17. Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, Remberger K. Relation of endocrine-paracrine cells to cell proliferation in normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. *Prostate*. 1991;19:91-8.
18. Sciarra A, Mariotti G, Gentile V, et al. Neuroendocrine differentiation in human prostate tissue: is it detectable and treatable? *BJU Int*. 2003;91:438-45.
19. Tarján M. Prognostic significance of focal neuroendocrine differentiation in prostate cancer: cases with autopsy-verified cause of death. *Indian J Urol*. 2010;26:41-5.
20. Vashchenko N, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: implications for new treatment modalities. *Eur Urol*. 2005;47:147-55.
21. Huang J, Yao JL, di Sant'Agnese PA, Yang Q, Bourne PA, Na Y. Immunohistochemical characterization of neuroendocrine cells in prostate cancer. *Prostate*. 2006;66:1399-406.
22. van Bokhoven A, Varella-Garcia M, Korch C, et al. Molecular characterization of human prostate carcinoma cell lines. *Prostate*. 2003;57:205-25.
23. Shah RB, Tadmor Y, Brummell B, Zhou M. The diagnostic use of ERG in resolving an «atypical glands suspicious for cancer» diagnosis in prostate biopsies beyond that provided by basal cell and α -methylacyl-CoA-racemase markers. *Hum Pathol*. 2013 May;44(5):786-94.
24. Xing N, Qian J, Bostwick D, Bergstralh E, Young CY. Neuroendocrine cells in human prostate over-express the anti-apoptosis protein survivin. *Prostate*. 2001;48:7-15.
25. Wang X, Kruthof-de Julio M, Economides KD, et al. A luminal epithelial stem cell that is a cell of origin for prostate cancer. *Nature*. 2009;461:495-500.
26. Chevillet JC, Tindall D, Boelter C, et al. Metastatic prostate carcinoma to bone: clinical and pathologic features associated with cancer-specific survival. *Cancer*. 2012;95:1028-36.
27. Sacco E, Pinto F, Sasso F, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int*. 2009;83:1-11.
28. Bostwick DG, Dousa MK, Crawford BG, Wollan PC. Neuroendocrine differentiation in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:1240-6.
29. Puccetti L, Supuran CT, Fasolo PP, et al. Skewing towards neuroendocrine phenotype in high grade or high stage androgen-responsive primary prostate cancer. *Eur Urol*. 2005;48:215-21.
30. Taplin ME, George DJ, Halabi S, et al. Prognostic significance of plasma chromogranin a levels in patients with hormone-refractory prostate cancer treated in Cancer and Leukemia Group B 9480 study. *Urology*. 2005;66:386-91.
31. Angelsen A, Syversen U, Stridsberg M, Haugen OA, Mjølnerød OK, Waldum HL. Use of neuroendocrine serum markers in the follow-up of patients with cancer of the prostate. *Prostate*. 1997;31:110-7.
32. Lilleby W, Paus E, Skovlund E, Fosså SD. Prognostic value of neuroendocrine serum markers and PSA in irradiated patients with pN0 localized prostate cancer. *Prostate*. 2001;46:126-33.
33. Jin RJ, Wang Y, Masumori N, et al. NE-10 neuroendocrine cancer promotes the LNCaP xenograft growth in castrated mice. *Cancer Res*. 2004;64:5489-95.
34. Uchida K, Masumori N, Takahashi A, et al. Murine androgen-independent neuroendocrine carcinoma promotes metastasis of human prostate cancer cell line LNCaP. *Prostate*. 2006;66:536-45.
35. Xiao D, Qu X, Weber HC. GRP receptor-mediated immediate early gene expression and transcription factor Elk-1 activation in prostate cancer cells. *Regul Pept*. 2002;109:141-8.
36. Yang JC, Ok JH, Busby JE, Borowsky AD, Kung HJ, Evans CP. Aberrant activation of androgen receptor in a new neuropeptide-autocrine model of androgen-insensitive prostate cancer. *Cancer Res*. 2009;69:151-60.
37. Ishimaru H, Kageyama Y, Hayashi T, Nemoto T, Eishi Y, Kihara K. Expression of matrix metalloproteinase-9 and bombesin/gastrin-releasing peptide in human prostate cancers and their lymph node metastases. *Acta Oncol*. 2002;41:289-96.
38. Nagakawa O, Murakami K, Yamaura T, et al. Expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) on prostate cancer cell lines. *Cancer Lett*. 2000;155:173-9.
39. Vanoverberghe K, Vanden Abeele F, Mariot P, et al. Ca²⁺ homeostasis and apoptotic resistance of neuroendocrine-differentiated prostate cancer cells. *Cell Death Differ*. 2004;11:321-30.
40. Hansson J, Bjartell A, Gadaleanu V, Dizely N, Abrahamsson PA. Expression of somatostatin receptor subtypes 2 and 4 in human benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer. *Prostate*. 2002;53:50-9.
41. Mazzucchelli R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, et al. Immunohistochemical expression and localization of somatostatin receptors in normal prostate, high grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer and its many faces. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26:181-92.
42. Vainas G, Pasaitou V, Galaktidou G, et al. The role of somatostatin analogues in complete androgen ablation treatment in patients with prostatic carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 1997;16:119-26.
43. Koutsilieris M, Mitsiades C, Dimopoulos T, Ioannidis A, Ntounis A, Lambou T. A combination therapy of dexamethasone and somatostatin analog reintroduces objective clinical responses to LHRH analog in androgen ablation-refractory prostate cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5729-36.
44. Koutsilieris M, Mitsiades CS, Bogdanos J, et al. Combination of somatostatin analog, dexamethasone, and standard androgen ablation therapy in stage D3 prostate cancer patients with bone metastases. *Clin Cancer Res*. 2004;10:4398-405.
45. Verhelst J, De Longueville M, Ongena P, Denis L, Mahler C. Octreotide in advanced prostatic cancer relapsing under hormonal treatment. *Acta Urol Belg*. 1994;62:83-8.
46. Sun B, Halmos G, Schally AV, Wang X, Martinez M. Presence of receptors for bombesin/gastrin-releasing peptide and mRNA for three receptor subtypes in human prostate cancers. *Prostate*. 2000;42:295-303.
47. Hansson J, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2003;212:28-36.
48. Levine L, Lucci JA, Pazdrak B, et al. Bombesin stimulates nuclear factor kappa B activation and expression of proangiogenic factors in prostate cancer cells. *Cancer Res*. 2003;63:3495-502.
49. Dizely N, Bjartell A, Hedlund P, Taskén KA, Gadaleanu V, Abrahamsson PA. Expression of serotonin receptors 2B and 4 in human prostate cancer tissue and effects of their antagonists on prostate cancer cell lines. *Eur Urol*. 2005;47:895-900.
50. Wu L, Birle DC, Tannock IF. Effects of the mammalian target of rapamycin inhibitor CCI-779 used alone or with chemotherapy on human prostate cancer cells and xenografts. *Cancer Res*. 2005;65:2825-31.

Inhibidores de cinasas de tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC)

Sócrates Avilés-Vázquez, Antonieta Chávez-González y Héctor Mayani*

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.

Resumen

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa clonal, asociada a la translocación recíproca t(9,22)(q34;q11), conocida como cromosoma Filadelfia (Ph). De esta translocación se genera un gen quimérico (bcr-abl) que es traducido en la proteína BCR-ABL, cuya actividad de cinasa de tirosina se presenta de manera constitutiva, causando diversas alteraciones funcionales en la célula. El conocimiento estructural y funcional de la proteína BCR-ABL ha permitido el desarrollo de moléculas capaces de inhibir, de manera selectiva, su actividad de cinasa. Cinco de dichas moléculas ya han sido empleadas en la clínica para el tratamiento de pacientes con LMC Ph+. Los resultados obtenidos han sido muy buenos, pues han conseguido tasas de remisión nunca antes vistas con ningún otro fármaco y han brindado a los pacientes una buena calidad de vida. Sin embargo, existen problemas, aún no resueltos, relacionados con la acción de dichos inhibidores. Se ha visto que, por un lado, una proporción significativa de pacientes desarrolla resistencia a estos fármacos y, por otro, estas moléculas pueden inhibir la proliferación de las células leucémicas, pero no son capaces de eliminar las células troncales leucémicas. Lo anterior plantea retos importantes para el futuro inmediato.

PALABRAS CLAVE: BCR-ABL. Células troncales leucémicas. Cromosoma filadelfia. Imatinib. Inhibidores de cinasas de tirosina. Leucemia mieloide.

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative neoplasia associated with the t(9,22)(q34;q11) reciprocal translocation, also known as Philadelphia chromosome (Ph). As a result of such abnormality, a chimeric gene (bcr-abl) is produced that is translated into a chimeric protein (BCR-ABL), a constitutively activated tyrosine kinase. Major cell dysfunctions result from this abnormal kinase activity, including increased proliferation and reduced apoptosis. Based on the structure of BCR-ABL, several molecules have been designed that inhibit its kinase activity. Five such molecules have already been brought into the clinic for the treatment of Ph+ CML patients. Good results have been obtained in terms of patients' remission rates and quality of life. Some major problems, however, have been observed. Firstly, a significant proportion of patients develop resistance to the drugs; secondly, it is clear that such drugs affect most of the leukemic cells, but do not eliminate leukemia stem cells. Thus, important CML-related challenges remain to be solved in the near future. (Gac Med Mex. 2013;149:646-54)

Corresponding autor: Héctor Mayani, hmayaniv@prodigy.net.mx

KEY WORDS: Imatinib. BCR-ABL. Leukemia stem cells. Myeloid leukemia. Philadelphia chromosome. Tyrosine kinase inhibitors.

Correspondencia:

*Héctor Mayani

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas

Hospital de Oncología

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Av. Cuauhtémoc, 330

Col. Doctores, C.P. 06720, México, D.F.

E-mail: hmayaniv@prodigy.net.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 26-06-2013

Fecha de aceptación: 19-09-2013

Introducción

Entre los distintos tipos de neoplasias, la LMC es una de las que han sido caracterizadas en mayor detalle. De hecho, fue el primer tipo de cáncer para el que se encontró un marcador genético –el cromosoma Filadelfia– y en la actualidad es uno de los que mejores resultados han arrojado en cuanto a la respuesta de los pacientes al tratamiento. Esto último se debe, en gran medida, al reciente desarrollo de una serie de moléculas diseñadas específicamente para interferir con la biología de la enfermedad: los ICT. El empleo de estas moléculas ha contribuido de manera muy significativa a nuestro entendimiento de la biología de esta enfermedad y ha revolucionado los esquemas de su tratamiento. El presente artículo es una revisión integral del tema, que empieza brindando un panorama muy general sobre la clínica y la biología de la LMC, para después centrarse en el papel fundamental que juegan los ICT en el tratamiento de esta neoplasia.

Generalidades de la LMC

Panorama clínico

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa de naturaleza clonal, que resulta en un excesivo número de células mieloides, en diversos estadios de maduración, las cuales se acumulan tanto en la médula ósea como en la circulación sanguínea¹. En EE.UU., la LMC representa el 15-20% de todos los casos de leucemia, con una incidencia anual de 1-1.5 casos por cada 100,000 habitantes, y, aunque afecta a todos los grupos de edad, la mayoría de los pacientes tienen entre 40 y 60 años en el momento del diagnóstico². En México se calcula que existen alrededor de 80,000 casos de leucemia, el 10% de los cuales corresponden a LMC. La incidencia anual aproximada es de 1.5 casos por cada 100,000 habitantes, con una mediana de edad cercana a los 45 años en el momento del diagnóstico³.

Clínicamente se divide en tres fases. La primera, en la que se encuentra la mayoría de pacientes, es una fase crónica o estable, que puede resultar muy indolente y durar de tres a cinco años. Si no hay tratamiento, el paciente pasa a una segunda fase, la acelerada, que va seguida de una fase de crisis blástica, invariablemente fatal; esta última es muy semejante a la leucemia aguda.

Durante la fase crónica, las células leucémicas conservan la capacidad para diferenciarse normalmente, encontrándose un espectro completo de células mieloides,

con menos del 5% de blastos dentro del total de leucocitos. La basofilia está invariablemente presente y la eosinofilia es común⁴. La fase acelerada se caracteriza por un incremento de la frecuencia de blastos (5-30%) en sangre periférica y médula ósea. Finalmente, la transición a la crisis blástica se acompaña de la pérdida de la capacidad de maduración terminal de la clona maligna, lo que clínicamente resulta en más del 30% de blastos en la médula ósea. Aproximadamente el 65% de los pacientes evolucionan a una crisis blástica mieloide, el 30% presentan una crisis blástica linfóide y el resto, el 5% de los casos, se manifiestan como leucemias bifenóticas, ya sea indiferenciadas o de células T⁴.

Panorama biológico

Molecularmente la LMC tiene su origen en la translocación recíproca t(9,22)(q34;q11), la cual produce un cromosoma 22 anormalmente corto, denominado cromosoma Filadelfia (*Ph*⁺), que está presente en más del 98% de los casos. Dicha translocación genera la fusión de segmentos de los genes *abl* (en el cromosoma 9) y *bcr* (en el cromosoma 22), dando origen a un gen quimérico *bcr-abl* que se traduce en una proteína quimérica BCR-ABL. Esta se caracteriza por estar constitutivamente activada en su dominio cinasa de tirosina¹.

La proteína de fusión que se produce tiene tres isoformas distintas dependiendo de en qué sitio ocurre la translocación del gen *BCR*. Las tres isoformas, p190^{Bcr-Abl}, p210^{Bcr-Abl} y p230^{Bcr-Abl}, presentan actividad de cinasa de tirosina que, aunque es constitutiva, es variable entre sí y resulta en distintos fenotipos de leucemia: leucemia linfoblástica aguda, LMC y leucemia neutrofílica crónica, respectivamente⁵. Dicha actividad es la causante de la fosforilación intracelular de diversos sustratos, los cuales participan en la activación de vías de señalización relacionadas con el incremento de la proliferación celular, alteraciones en la diferenciación, la resistencia a la apoptosis, alteraciones en el ciclo celular y cambios en el citoesqueleto.

La evidencia actual indica que en la LMC, al igual que en la hematopoyesis normal, existe una jerarquía celular, de tal forma que la leucemia se origina a nivel de una célula hematopoyética primitiva, troncal o progenitora, la cual posee o adquiere una alta capacidad autorreplicativa^{6,7}. Dicha célula genera células progenitoras, incapaces de autorreplicarse, pero que presentan altas tasas de proliferación y que pueden

formar colonias hematopoyéticas en cultivos semisólidos⁸. Tanto las células troncales leucémicas como las células progenitoras expresan un patrón inmunofenotípico muy semejante al de su contraparte normal⁶, lo que hace muy difícil distinguir unas de otras. Es interesante que la gran mayoría de células troncales hematopoyéticas de pacientes con LMC se encuentren en la fase quiescente del ciclo celular, por lo que son insensibles al efecto de la mayoría de los fármacos empleados para su tratamiento.

Evolución del tratamiento de la LMC

El primer tratamiento para la LMC fue la solución de Fowler, que contenía trióxido de arsénico al 1% y se utilizó de forma intermitente a lo largo de la segunda mitad del siglo XIX para controlar la fiebre, reducir la cantidad de leucocitos, reducir el tamaño del bazo, aliviar el prurito y reducir el grado de anemia⁶. Tras el descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Roentgen, en 1895, la radioterapia se incorporó al tratamiento de la LMC y se utilizó principalmente para aliviar los síntomas causados por la esplenomegalia, con una mejoría de los parámetros hematológicos y el estado general de salud del paciente⁹. Posteriormente, con el desarrollo de la quimioterapia, busulfán e hidroxiurea se convirtieron en las principales opciones terapéuticas entre 1950 y 1980. Si bien estos fármacos efectivamente podían controlar el recuento de leucocitos, no eran capaces de erradicar la clona leucémica o alterar el curso de la enfermedad de forma significativa¹⁰.

El surgimiento del interferón α (IFN- α), en la década de 1980, supuso un gran avance en el tratamiento de la LMC, ya que este fármaco pudo inducir remisiones hematológicas y citogenéticas, así como mejores tasas de supervivencia, comparado con busulfán e hidroxiurea. El uso de IFN- α representó, por primera vez, la posibilidad de inhibir la clona maligna, representada por la eliminación de células con el cromosoma *Ph*. El mecanismo exacto por el que el IFN- α actúa en el entorno leucémico no está completamente definido; sin embargo, el IFN- α tiene una amplia gama de efectos sobre el sistema inmune que se cree que contribuyen, al menos en parte, al efecto antileucémico en la LMC. El IFN- α también tiene efectos antiproliferativos y antiangiogénicos, y fue el primer agente en inducir respuestas citogenéticas completas (RCC) en el 20-25% de los pacientes. No obstante, el uso de IFN- α fue mal tolerado en muchos pacientes debido a los constantes –y en ocasiones graves– efectos secundarios^{11,12}.

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TCH) se desarrolló en paralelo al tratamiento farmacológico a finales de 1970 y con él, se llegó a tasas de supervivencia libre de enfermedad del 50% en los pacientes, demostrando un potencial curativo para la LMC. Sin embargo, el trasplante es aplicable solo en una fracción de pacientes debido a la alta mortalidad y morbilidad relacionadas con la falta de un donador compatible y el desarrollo de enfermedad injerto contra hospedero¹³.

Imatinib

El conocimiento del papel que juega BCR-ABL en la LMC permitió el desarrollo de fármacos diseñados para bloquear, de manera específica, la entrada del trifosfato de adenosina (ATP) en el sitio catalítico de la molécula e inhibir la fosforilación de sus respectivos sustratos. Dichos fármacos son capaces de inducir respuestas hematológicas completas (RHC) (reducción en los niveles de leucocitos a menos de 10,000 cel/mm³), respuestas citogenéticas (incluidas la respuesta citogenética parcial [RCP], definida como el 1-35% de metafases *Ph*⁺ en médula ósea, y la RCC, definida como el 0% de metafases *Ph*⁺ en médula ósea) e incluso remisiones moleculares mayores (RMM) (reducción de los niveles de bcr-abl en, al menos, tres unidades logarítmicas) y remisiones moleculares completas (RMC) (ausencia de bcr-abl, demostrada por RT-PCR en tiempo real) en la mayoría de los pacientes¹⁴.

El primer agente inhibidor de BCR-ABL fue mesilato de imatinib (STI571; Glivec, Gleevec, Novartis Pharmaceuticals, Basel Switzerland), un inhibidor selectivo de la cinasa de tirosina de ABL y su derivado, la proteína quimérica BCR-ABL, así como de las cinasas KIT y PDGFR¹⁵. Como se ha mencionado, imatinib actúa a través de la inhibición competitiva del sitio de unión a ATP y bloquea selectivamente la proteína quimérica BCR-ABL (Fig. 1).

En un estudio en fase II de dosis ascendente, imatinib indujo respuestas sustanciales y duraderas con mínima toxicidad, a dosis diarias de 300 mg y superiores, en casi todos los pacientes con LMC crónica, incluyendo pacientes con evidencia de fase acelerada de la enfermedad. Imatinib también mostró una actividad clínicamente relevante en pacientes con crisis blástica¹⁶.

El estudio internacional aleatorizado de interferón *versus* STI571, IRIS, demostró la superioridad de imatinib sobre IFN- α más citarabina (Ara-C) (el tratamiento farmacológico considerado como el estándar de oro

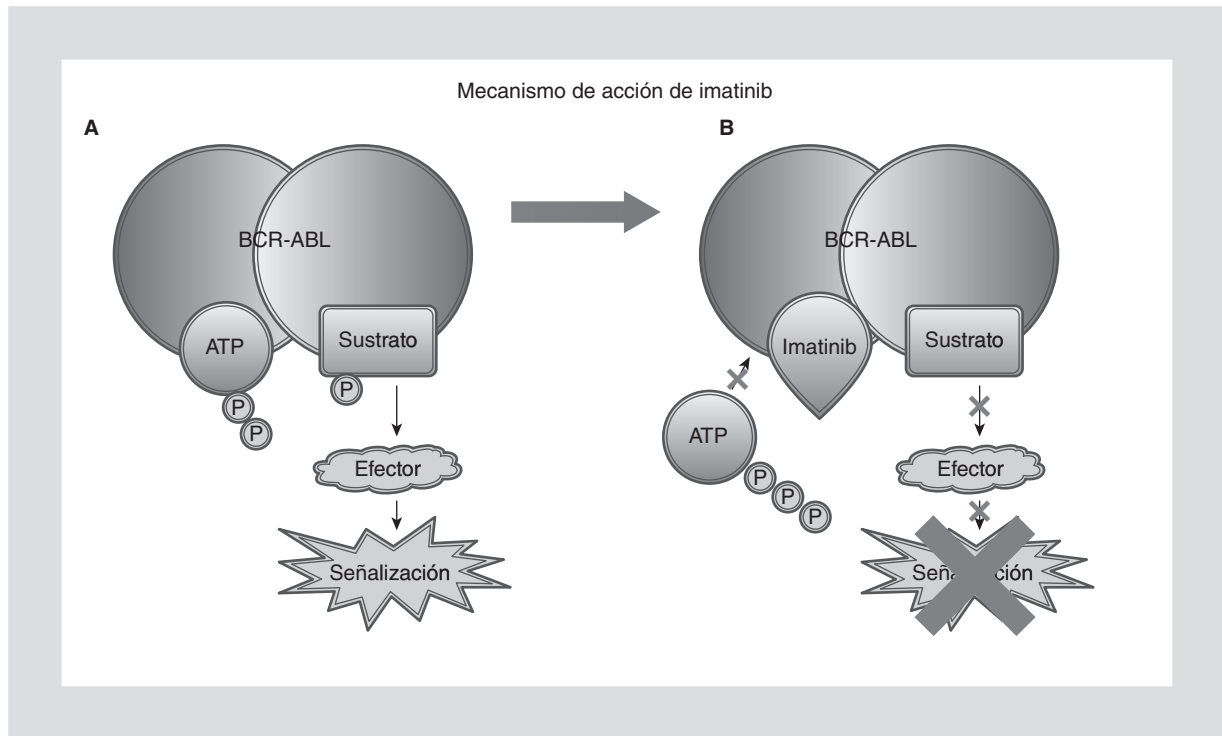


Figura 1. Mecanismo de acción de imatinib. En ausencia de tratamiento **A**: la proteína BCR-ABL une una molécula de ATP, provocando la fosforilación de diferentes sustratos y la consecuente activación de distintas vías de señalización a través de moléculas efectoras. Cuando imatinib es administrado **B**: ocupa el sitio de unión del ATP, impidiendo que este pueda unirse. De esta manera se inhiben las señales inducidas por la proteína.

hasta ese momento) en pacientes de nuevo diagnóstico en fase crónica, y condujo a su aprobación como tratamiento de primera línea¹⁷.

Después de siete años, la tasa de RCC fue del 82% para pacientes tratados por primera vez con imatinib, la supervivencia libre de eventos fue del 81% y la tasa de supervivencia libre de progresión hacia la fase acelerada o crisis blástica fue del 93%. La supervivencia global de los pacientes tratados con este fármaco fue del 86%. Del 40% de los pacientes que no continuaron en el estudio, el 68% están vivos¹⁸.

Entre los pacientes tratados con imatinib, las tasas de eventos (considerando como eventos la pérdida de la respuesta al tratamiento, la progresión a fase acelerada, crisis blástica o muerte) fueron más altas en los primeros tres años (3.3%, 7.5%, y 4.8% en los años 1, 2 y 3, respectivamente) y menores durante el subsecuente seguimiento (0.3-1.7% anual en los años 4-8). Un patrón similar se observó para las tasas de progresión a fase acelerada o crisis blástica (1.5, 2.8 y 1.8% en los años 1-3, respectivamente; 0-0.9% en los años 4-8). De los 457 pacientes que alcanzaron una RCC en el grupo de imatinib, 82 (18%) tuvieron una pérdida de RCC durante el tratamiento,

incluyendo 15 (3%) que evolucionaron a crisis blástica o fase acelerada¹⁹.

En el estudio STIM («Stop Imatinib») se incluyeron 100 pacientes con LMC que habían tenido RMC durante un mínimo de dos años, antes de la interrupción de imatinib. Cincuenta y cuatro pacientes experimentaron una recaída durante los primeros seis meses y la probabilidad general de mantener una RMC a los 12 meses fue del 43%. En 69 pacientes con un seguimiento durante más de 12 meses, la supervivencia libre de recurrencia fue del 41 y el 38% a uno y dos años, respectivamente²⁰. Todo ello dejaba ver la necesidad de no interrumpir el tratamiento en la mayoría de los pacientes.

Basándose en los resultados obtenidos durante los primeros ensayos clínicos, en mayo de 2001 imatinib recibió la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos (*Food and Drug Administration* [FDA]) de EE.UU. para su uso clínico en pacientes con LMC que presentaran el cromosoma *Ph*. Ese mismo mes, la revista *TIME* anunció, en su portada, que imatinib representaba la tan ansiada «bala mágica» contra el cáncer. En 2009, B. Druker, N. Lydon y C. Sawyers, tres de los principales actores del desarrollo de este nuevo

medicamento, recibieron el premio Lasker-DeBakey en Investigación Médica, considerado el premio más importante en esta área, solo detrás del Nobel.

Resistencia a imatinib

Sin lugar a dudas, imatinib produjo un cambio radical en el tratamiento de la LMC *Ph⁺*, mejorando la calidad de vida y supervivencia de los pacientes. Nunca antes se habían obtenido respuestas tan exitosas. De hecho, en la mayoría de los países desarrollados y en algunos en vías de desarrollo, el tratamiento con imatinib pasó a ser el tratamiento de primera línea para los pacientes con LMC, provocando que el empleo de IFN- α y TCH se redujera significativamente. Sin embargo, pronto se empezaron a documentar casos de pacientes que presentaban intolerancia a dicho fármaco (debido a su toxicidad) o resistencia al mismo.

La intolerancia a imatinib se ha manejado variando las dosis, pero la resistencia ha resultado ser mucho más compleja y ha requerido el empleo de distintos enfoques para su tratamiento. Existen dos tipos de resistencia a imatinib: resistencia primaria, observada en menos del 10% de los casos y definida como el fracaso para lograr una RHC a los tres meses o una RCC a los 12 meses, y resistencia secundaria, que se define por la pérdida de la respuesta obtenida inicialmente y ocurre comúnmente en la fase acelerada (40-50%) y en la crisis blástica (80%)²¹.

La causa más común de resistencia a imatinib es la presencia de mutaciones que afectan a los puntos de contacto entre el fármaco y el dominio de cinasa en BCR-ABL. Hasta la fecha, se han descrito más de 100 mutaciones, que afecta a aproximadamente 70 aminoácidos y tienen diferentes grados de relevancia clínica. Se han reportado varias mutaciones en la región P-loop (Y253F/H, E255K/V) –sirve como sitio de acoplamiento para imatinib a través de puentes de hidrógeno e interacciones de Van der Waals– que modifican la flexibilidad de dicha región y desestabilizan la conformación necesaria para la unión de imatinib²². Por otro lado, estudios *in vitro* han demostrado que la mutación T315I (en ella la cadena lateral de isoleucina no forma un enlace de hidrógeno y, por medio de un impedimento estérico, evita la unión del fármaco) es la que confiere los niveles más altos de resistencia a imatinib²³.

Es importante recalcar que las mutaciones en BCR-ABL no son causadas por imatinib; en realidad, dichas mutaciones se presentan durante el desarrollo de la

leucemia, antes de que el fármaco sea aplicado. Las células portadoras de la mutación van siendo seleccionadas fisiológicamente, y de manera paulatina, por su capacidad para sobrevivir y crecer en presencia del tratamiento con dicho inhibidor²⁴.

Otro mecanismo de resistencia que ha sido descrito es la sobreexpresión de BCR-ABL por amplificación génica. Este evento aumenta la cantidad de proteína BCR-ABL, por lo que la dosis terapéutica del fármaco se hace insuficiente, ya que no es capaz de inhibir al 100% la actividad enzimática de la proteína quimérica²⁵. Acorde con esto, se ha observado que las células de pacientes con LMC en crisis blástica que expresan niveles más altos de BCR-ABL son menos sensibles a imatinib que las células que expresan menores niveles de dicha proteína²⁶.

En diversas líneas celulares cancerosas, la resistencia a fármacos se ha asociado con la sobreexpresión de transportadores de la familia ABC, lo cual produce una reducción significativa de los niveles intracelulares de los fármacos²⁷. Imatinib es sustrato de varios miembros de esta familia. Los dos más relevantes son ABCB1 (también conocido como MDR1 o P-glicoproteína)²⁸ y ABCG2 (también conocido como proteína resistente a cáncer de mama [BCRP])²⁹. Por otra parte, se ha demostrado que el transportador de membrana OCT-1, implicado en el transporte activo de imatinib hacia el interior celular, se encuentra disminuido en células hematopoyéticas de LMC (incluidas las células troncales CD34⁺CD38⁻), lo cual reduce la concentración intracelular de imatinib^{30,31}.

Además de los mecanismos de resistencia descritos, es importante considerar que una de las características de la LMC es la presencia de una población de células primitivas altamente quiescente³², la cual, como sus contrapartes normales, tiene la capacidad de mantener la hematopoyesis y reconstituir la enfermedad en ratones inmunocomprometidos³³. Estas células troncales son *Ph⁺*, expresan altos niveles de CD34, no expresan CD38, CD45RA ni CD71, y pueden espontáneamente salir de la quiescencia celular, pasando de la fase G₀ a un estado de proliferación constante^{32,33}. Es importante hacer hincapié en que el estado quiescente de las células troncales de LMC les permite evadir los tratamientos quimioterapéuticos convencionales, que están enfocados a eliminar la población celular metabólicamente activa. Y, en este mismo sentido, se ha sugerido que la quiescencia de las células troncales de pacientes con LMC está asociada a la falta de sensibilidad al tratamiento *in vitro* con imatinib³⁴.

Segunda generación de ICT

Los inconvenientes asociados a la resistencia a imatinib evidenciaron la necesidad de desarrollar fármacos capaces de actuar con mayor potencia e incluso sobre algunas de las mutaciones descritas, así como sobre vías de señalización alternas, activadas por BCR-ABL. Dichos fármacos fueron denominados ICT de segunda generación.

Dasatinib

Dasatinib (BMS-354825; Sprycel, Bristol-Myers Squibb) es considerado un doble inhibidor, ya que actúa sobre BCR-ABL y la familia de cinasas SRC no acopladas a receptor. Estudios *in vitro* han demostrado que dasatinib es 325 veces más potente que imatinib y tiene actividad frente a 14 de 15 mutaciones resistentes a imatinib; sin embargo, carece de actividad ante la mutación T315I³⁵. Otras cinasas inhibidas por dasatinib incluyen el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), el receptor c-KIT, el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Además, la capacidad de dasatinib para inhibir otro tipo de cinasas, como Lyn de la familia SRC, es de particular importancia clínica, ya que estas pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de resistencia a imatinib³⁶.

En un estudio en fase I de dasatinib con 84 pacientes resistentes a imatinib, 40 en fase crónica y 44 en fase acelerada-crisis blástica, el 88% de los pacientes en fase crónica lograron una RHC y el 33%, una RCC. En el caso de los pacientes en fase acelerada-crisis blástica, el 50% lograron una RHC³⁷.

En el estudio en fase II START (*SRC/ABL Tyrosine Kinase Inhibition Activity Research Trials of Dasatinib*), en el brazo START-C, dirigido a LMC en fase crónica, se comparó la eficacia de dasatinib –a una dosis de 140 mg– en administración diaria en 387 pacientes, resistentes (288) o intolerantes (99) a imatinib, después de 15 meses de seguimiento. El estudio demostró que el 80% de los pacientes con intolerancia alcanzaron una respuesta citogenética mayor (75% respuesta completa), frente al 52% de los pacientes que presentaron resistencia (40% respuesta completa)³⁸.

En el estudio clínico en fase III DASISION (*Dasatinib vs Imatinib study in treatment-naïve CML patients*) se evaluó la eficacia y seguridad de dasatinib en dosis de 100 mg (259 pacientes) o de 400 mg (260 pacientes) como tratamiento de primera línea en pacientes

con LMC en fase crónica. Dasatinib mostró mayor eficacia que imatinib a los 12 meses, con el 83% de pacientes en RCC, frente al 72% en imatinib. La respuesta molecular mayor a los 12 meses se presentó en el 46% de los pacientes tratados con dasatinib, frente al 28% de los pacientes del grupo de imatinib³⁹. Dasatinib fue aprobado en 2006 por la FDA en dosis de 100 mg diarios para pacientes con LMC en fase crónica y 70 mg dos veces al día para pacientes en fase acelerada o crisis blástica.

Nilotinib

Nilotinib (AMN107, Tasisign; Novartis, Basel, Switzerland) presenta una potencia y selectividad 30 veces mayor que imatinib. Al igual que dasatinib, tiene la capacidad de inhibir un amplio rango de mutaciones presentes en BCR-ABL, con la excepción de la mutación T315I. Además, es activo contra otras cinasas como KIT, PDGFR y EphR⁴⁰. En 2007, nilotinib fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con LMC *Ph⁺* resistentes o intolerantes a imatinib.

En el estudio clínico en fase III ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials Newly Diagnosed patients*) se comparó la eficacia y seguridad de nilotinib en dosis de 300 y 400 mg *versus* 400 mg de imatinib en pacientes de diagnóstico nuevo y en fase crónica de LMC. Nilotinib mostró una respuesta superior a imatinib, con respuestas moleculares a los seis meses del 33 y el 30%, *versus* 12%, y a los 12 meses del 44 y el 43%, *versus* 22%, respectivamente. En 2010 fue aprobado como tratamiento de primera línea para pacientes con LMC en fase crónica⁴¹.

Otros agentes inhibidores de BCR-ABL

Más recientemente, se han desarrollado nuevos ICT, lo que ha permitido aumentar el arsenal médico contra la LMC. Entre ellos, hay dos que destacan de manera particular.

Bosutinib

Bosutinib (SKI-606, Wyeth), al igual que dasatinib, es un inhibidor dual de SRC y BCR-ABL, y un potente agente antiproliferativo y proapoptótico en células de LMC. Bosutinib tiene actividad *in vitro* contra todos los mutantes resistentes a imatinib, excepto T315I y V299L. Ha mostrado eficacia y buena tolerancia en estudios clínicos en fase I y II en pacientes resistentes a imatinib⁴².

En el estudio clínico en fase III BELA se comparó la eficacia de 500 mg diarios de bosutinib *versus* 400 mg diarios de imatinib. En cuanto a la respuesta citogenética completa a los 12 meses, no hubo diferencias significativas (el 70% de los pacientes con bosutinib y el 68% de los pacientes con imatinib). Sin embargo, bosutinib mostró mayor eficacia en cuanto a la respuesta molecular mayor (el 39% de pacientes frente al 26% de pacientes con imatinib). A los 18 meses, la RCC fue del 79% de pacientes para ambos tratamientos y la respuesta molecular fue mayor con bosutinib (55% de pacientes vs 45% de pacientes con imatinib). A pesar de ello, es importante destacar que el 19% de los pacientes descontinuaron el tratamiento con bosutinib, en comparación con el 6% de pacientes con imatinib, debido a eventos adversos⁴³. En 2012, bosutinib fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes intolerantes o resistentes a imatinib, dasatinib o nilotinib.

Ponatinib

Ponatinib (conocido también como AP24534, Ariad Pharmaceuticals, Cambridge, MA) es el primer ICT efectivo contra la mutación T315I. Ponatinib, a diferencia de imatinib, nilotinib y dasatinib, no necesita formar un enlace de hidrógeno con T315, por lo que puede acomodarse a la cadena lateral del residuo de isoleucina en la mutación T315I⁴⁴. Además de la inhibición de BCR-ABL, ponatinib ha mostrado efecto en otras cinasas como SRC, FLT3, KIT, VEGFR, PDGFR y la familia de FGFR⁴⁵.

En un estudio clínico en fase I reciente, ponatinib mostró actividad sobre diversas mutaciones en BCR-ABL en pacientes con LMC en fase crónica; se obtuvo RHC en el 95% de los casos, RCM en el 66% y RCC en el 53%. De estos pacientes, nueve presentaron la mutación T315I; de ellos, el 100% alcanzaron una RHC y RCM, y el 89%, RCC⁴⁶. Actualmente se están desarrollando estudios en fase II.

Estudios en México

Aunque es evidente que el empleo de los ICT ha crecido significativamente a nivel mundial, hasta la fecha, son todavía pocos los estudios realizados en México sobre el empleo de dichos fármacos en pacientes con LMC. Uno de los más importantes es el reportado por el grupo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», en el que se incluyeron 57 pacientes tratados con imatinib

y 42 pacientes históricos que recibieron otros tratamientos. La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 37 años y el tiempo de seguimiento de los pacientes tratados con imatinib fue de 26.4 meses. Mientras que solo el 4.8% de los pacientes incluidos en el grupo histórico alcanzaron una RCC, el 88.1% de los pacientes tratados con imatinib presentaron dicha respuesta⁴⁷.

En un estudio reportado por el Grupo Colaborativo Mexicano para la Leucemia, se incluyeron 112 pacientes, 81 tratados con imatinib y 31 tratados con imatinib más Ara-C. En ambos grupos se observó una RHC en más del 90% de pacientes; sin embargo, el tiempo para alcanzar dicha respuesta y la tasa de RCC fueron significativamente superiores en el segundo grupo⁴⁸.

En cuanto a nilotinib, es interesante que en México se haya iniciado el desarrollo de programas de uso compasivo en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib. En un primer reporte se incluyeron 51 pacientes (el 60% con enfermedad avanzada), observándose respuesta hematológica global en el 79% de los casos⁴⁹, lo que permite ver la superioridad de este fármaco de segunda generación. Por su parte, la experiencia con dasatinib parece ser más escasa; básicamente hay dos ensayos clínicos internacionales, a los que México –a través de diferentes instituciones públicas– ha aportado información, de 11 y 36 pacientes, respectivamente. En ambos estudios se ha comparado el efecto de dasatinib e imatinib, y se ha demostrado un efecto más rápido y pronunciado en los pacientes tratados con dasatinib⁵⁰.

Finalmente, es importante mencionar los estudios que comparan la evolución clínica de pacientes con LMC que recibieron trasplante de células hematopoyéticas –usando un tratamiento de acondicionamiento de intensidad reducida– y la de otros pacientes que recibieron imatinib. El primer grupo incluyó 22 pacientes y el segundo, 50. El seguimiento se realizó durante seis años y los resultados demostraron que la supervivencia global fue muy similar (77 vs 84%, respectivamente, sin significancia estadística). La supervivencia libre de progresión también fue muy parecida⁵¹. Estos resultados son muy relevantes desde el punto de vista económico, pues es evidente que en países en vías de desarrollo el tratamiento con imatinib y otros ICT es mucho más costoso que el trasplante.

Conclusiones y perspectivas

Es indudable que el desarrollo de los ICT ha revolucionado el tratamiento de la LMC, ofreciendo a los

pacientes mejor calidad de vida y convirtiendo una neoplasia otrora fatal en un padecimiento controlable. Sin embargo, el problema no está resuelto; son todavía varios los retos que quedan por delante. En primer lugar, hay que mencionar que solo en pocos casos estos inhibidores representan una cura real para los pacientes con LMC; en la mayoría de casos, la enfermedad reaparece en el momento en que el tratamiento es descontinuado. Esto sugiere que estos fármacos no eliminan la clona leucémica, sino que solo la mantienen inhibida. De hecho, existen evidencias experimentales que lo confirman⁵². Por lo tanto, es necesario el seguir buscando afanosamente posibles vías y mecanismos que permitan eliminar, de manera selectiva, las células troncales leucémicas^{53,54}.

En segundo lugar, un porcentaje importante de pacientes tratados con ICT presentan resistencia al fármaco después de cierto tiempo de exposición al mismo, con la consecuente progresión a crisis blástica. Esto plantea la necesidad de diseñar moléculas que puedan ser altamente activas y eficaces, ante los distintos mecanismos de resistencia ya mencionados.

Por último, el alto costo económico del tratamiento con ICT hace que estos fármacos no estén disponibles para una elevada proporción de pacientes, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. En EE.UU., por ejemplo, el tratamiento con Gleevec en 2001 tenía un costo anual de mercado de \$30,000.00 USD (\$2,500.00 USD mensuales). En 2012, el tratamiento con el mismo fármaco tuvo un costo anual de \$92,000.00 USD (\$7,600.00 USD mensuales, aproximadamente)⁵⁵. En México, el costo aproximado de un año de tratamiento con imatinib, nilotinib y dasatinib es de \$29,000.00, \$39,000.00 y \$49,500.00 USD, respectivamente⁵⁵. Es evidente que dichos costos constituyen un gran obstáculo para que estos fármacos puedan estar al alcance de la mayoría de los pacientes que los necesitan.

La revolución generada por los ICT en el tratamiento de la LMC no ha terminado, sigue vigente y avanzando. Se trata de una revolución que todavía nos depara sorpresas y retos, por lo que es fundamental continuar con la investigación básica, orientada a entender la biología de la LMC, y la investigación clínica, encaminada a probar nuevos fármacos y esquemas terapéuticos, hasta alcanzar resultados óptimos.

Agradecimientos

La investigación que realizan los autores es financiada por la Coordinación de Investigación en Salud

del IMSS y por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT). Sócrates Avilés cuenta con una beca para estudios de doctorado otorgada por el CONACYT y el IMSS. Héctor Mayani es becario de la Fundación IMSS.

Bibliografía

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med.* 1999;131:207-19.
2. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 1999;341:164-72.
3. Chavez-González MA, Ayala-Sánchez M, Mayani H. La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento. *Rev Invest Clin.* 2009;61(3):221-32.
4. Druker B. Chronic Myelogenous Leukemia. En: Runge MS, Patterson C. *Principles of Molecular Medicine.* 2.ª ed. Totowa, NJ: Humana Press, Inc.; 2006. p. 789-93.
5. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science.* 1990;247:1079-108.
6. Petzer AL, Gunsilius E. Hematopoietic stem cells in chronic myeloid leukemia. *Arch Med Res.* 2003;34:496-506.
7. Marley SB, Gordon MY. Chronic myeloid leukemia: stem cell derived but progenitor cell driven. *Clin Science.* 2005;109:13-25.
8. Mayani H, Flores-Figueroa E, Chavez-Gonzalez A. In vitro biology of human myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2009;33:624-37.
9. Goldman JM, Daley GQ. Chronic Myeloid Leukemia – A Brief History. En: Melo JV, Goldman J. *Hematologic Malignancies: Myeloproliferative disorders.* Springer; 2007. p. 1-13.
10. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol.* 2010;47(4):302-11.
11. Allan NC. Therapeutic options in chronic myeloid leukaemia. *Blood Rev.* 1989;3(1):45-52.
12. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, et al. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med.* 1995;122:254-61.
13. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet.* 1998;352:1087-92.
14. Smith CC, Shah NP. Tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: Approach to patients with treatment-naïve or refractory chronic-phase disease. *Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:121-7.
15. Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, et al. Abl protein kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-Kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295:139-45.
16. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Clinical efficacy and safety of an abl specific tyrosine kinase inhibitor as targeted therapy for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001;344:1031-7.
17. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348:994-1004.
18. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, et al. International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Blood.* 2008;112:76.
19. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Blood.* 2009;114(Suppl.):462.
20. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques: Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:1029-35.
21. Hochhaus A, La Rosée P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia.* 2004;18:1321-31.
22. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood.* 2003;102:276-83.
23. Ernst T, Hoffmann J, Erben P, et al. ABL single nucleotide polymorphisms may masquerade as BCR-ABL mutations associated with resis-

- tance to tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008;93:1389-93.
24. Diamond J, Melo J. Mechanisms of resistance to BCR-ABL kinase inhibitors. *Leukemia Lymphoma*. 2011;52(S1):12-22.
25. Coutre P, Tassi E, Varella-Garcia M, et al. Induction of resistance to the Abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. *Blood*. 2000;95:1758-66.
26. Barnes D, Palaiologou D, Panousopoulou E, et al. Bcr-Abl expression levels determine the rate of development of resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. *Cancer Res*. 2005;65:8912-9.
27. Leslie E, Deeley R, Cole S. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2 and BCRP(ABCG2) in tissue defense. *Toxicol App Pharm*. 2005;204:216-37.
28. Hamada A, Miyano H, Watanabe H, et al. Interaction of imatinib mesilate with human P-glycoprotein. *J Pharm Exp Ther*. 2003;307:824-8.
29. Jordanides NE, Jorgensen HG, Holyoake TL, et al. Functional ABCG2 is over expressed on primary CML CD34+ cells and is inhibited by imatinib mesylate. *Blood*. 2006;108:1370-3.
30. Thomas J, Wang L, Clark RE, et al. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood*. 2004;104:3739-45.
31. Engler J, Frede A, Saunders V, et al. Chronic Myeloid Leukemia CD34+ cells have reduced uptake of imatinib due to low OCT-1 activity. *Leukemia*. 2010;24:765-70.
32. Holyoake TL, Jiang X, Jorgensen HG, et al. Primitive quiescent leukemic cells from patients with chronic myeloid leukemia spontaneously initiate factor-independent growth in vitro in association with up-regulation of expression of interleukin-3. *Blood*. 2001;97:720-8.
33. Wang J, Lapidot T, Cashman J, et al. High level engraftment of NOD/SCID mice by primitive normal and leukemic hematopoietic cells from patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*. 1998;91:2406-14.
34. Graham S, Jorgensen H, Allan E, et al. Primitive quiescent Philadelphia positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro. *Blood*. 2002;99:319-25.
35. Shah NP, Tran C, Lee FY, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science*. 2004;305:399-401.
36. Wu J, Meng F, Kong LY, et al. Association between Imatinib-Resistant BCR-ABL Mutation-Negative Leukemia and Persistent Activation of LYN Kinase. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:926-39.
37. Branford S, Hughes T, Nicoll J, et al. Molecular responses and mutation analysis in imatinib-resistant patients with Philadelphia Ph positive (Ph) leukemia with the dual Src/Abl kinase inhibitor BMS-354825. 10th Congress of the European Hematology Association. Estocolmo, Suecia, 2-5 de junio de 2005 [abstract].
38. Baccarani M, Kantarjian HM, Apperley JF, et al. Efficacy of dasatinib (SPRYCEL) in patients (pts) with chronic phase chronic myelogenous leukemia (CP-CML) resistant to or intolerant of imatinib: updated results of the CA180013 START-C phase II study. *Blood*. 2006;108 [abstract 164].
39. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362:2260-70.
40. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant bcr-abl. *Cancer Cell*. 2005;7:129-41.
41. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. ENESTnd Investigators: Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362:2251-9.
42. Remsing Rix LL, Rix U, Colinge J, et al. Global target profile of the kinase inhibitor bosutinib in primary chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia*. 2009;23:477-85.
43. Gambacorti-Passerini C, Cortes J, Khoury HJ, et al. Bosutinib (BOS) versus imatinib (IM) in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia (CP CML) in the BELA trial: 18-month follow-up. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; 3-7 de junio de 2011; Chicago, IL [abstract 6509].
44. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009;16:401-12.
45. Gozgit JM, Wong MJ, Wardwell S, et al. Potent activity of ponatinib (AP24534) in models of FLT3-driven acute myeloid leukemia and other hematologic malignancies. *Mol Cancer Ther*. 2011;10:1028-35.
46. Cortes J, Talpaz M, Bixby D, et al. A phase 1 trial of oral ponatinib (AP24534) in patients with refractory chronic myelogenous leukemia (CML) and other hematologic malignancies: emerging safety and clinical response findings. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2010;116.
47. Aguayo A, Garcia-Alvarez E, Cazares-Ordóñez Y, et al. Chronic Myeloid Leukemia: A Clinico epidemiologic and Therapeutic Description of a Single Institution in Mexico City. *Clin Leuk*. 2008;2:261-6.
48. Hurtado-Monroy R, Vargas-Viveros P, Candelaria M, et al. Imatinib Compared with Imatinib/Cytarabine for the First-Line Treatment of Early Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Clinical Trial of the Mexican Collaborative Leukemia Group. *Clin Leuk*. 2008;2:128-32.
49. Ayala M, Meillon L, Hurtado R, et al. Nilotinib AM107 can induce complete cytogenetic responses and molecular responses in patients with Chronic Myeloid Leukemia resistant or intolerant to imatinib mesylate. Report of the compassionate use program of Nilotinib in México. *Haematologica*. 2009;94 suppl2:573.
50. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or Imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012;119:1123-9.
51. Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga LC, González-Carrillo ML, et al. Therapeutic choices in patients with Ph-positive CML living in Mexico in the tyrosine kinase inhibitor era: SCT or TKIs? *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:23-8.
52. Chávez-González A, Ayala-Sánchez M, Sánchez-Valle E, et al. Functional integrity in vitro of hematopoietic progenitor cells from patients with chronic myeloid leukemia that have achieved hematological remission after different therapeutic procedures. *Leuk Res*. 2006;30:286-95.
53. Kinstrie R, Copland M. Targeting chronic myeloid leukemia stem cells. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8:14-21.
54. Chavez-Gonzalez A, Aviles-Vazquez S, Moreno-Lorenzana D, Mayani H. Hematopoietic Stem Cells in Chronic Myeloid Leukemia. En: Alimoghaddam K, ed. *Stem Cell Biology in Normal Life and Disease*. Intech; 2013. p. 137-64.
55. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*. 2013;121(22):4439-42.

Participación de las metaloproteinasas de matriz en el síndrome isquémico coronario agudo (SICA)

Nonanzit Pérez-Hernández¹, Cyntia Ibanes-Gutiérrez¹, Gilberto Vargas-Alarcón¹, Nancy Martínez-Rodríguez¹, Irma Eloísa Monroy-Muñoz¹, Benjamín Valente-Acosta¹, Óscar Pérez-Méndez¹, Roxana Barrera-Ramírez¹, Teresa Juárez-Cedillo² y José Manuel Rodríguez Pérez^{1*}

¹Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D.F.; ²Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Área de Envejecimiento, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

Resumen

Las metaloproteinasas de matriz (matrix metalloproteinases [MMP]) son enzimas que degradan proteínas de la matriz extracelular (extracellular matrix [ECM]) y regulan tanto la acumulación como la composición de esta. Las MMP están involucradas en el proceso de aterosclerosis ya que contribuyen a la formación de la placa aterosclerótica y su posterior ruptura. Este último paso es el que provoca, en el miocardio, la isquemia que se reflejará clínicamente como un SICA. A mayor transcripción de los genes que las codifican, mayor actividad enzimática. Por ello, si algún polimorfismo en estos genes modifica la transcripción, puede haber mayor predisposición a desarrollar un SICA. Efectivamente, numerosos estudios revelan que ciertas variaciones genéticas de las MMP-1, -2, -3, -7, -8, -9, -12 y 14 tienen un papel importante ya sea como factores de riesgo o como protectores para la manifestación de un SICA.

PALABRAS CLAVE: MMP. SICA. Polimorfismo.

Abstract

Matrix metalloproteinases (MMP) are enzymes that degrade extracellular matrix (ECM) proteins and regulate both their accumulation and composition. The MMP are involved in the atherosclerotic process since they contribute to the formation of the plaque and its subsequent rupture. This last step triggers the myocardial ischemia that will be clinically reflected as an acute coronary syndrome (ACS). Thus, MMP activity is a key to whether ACS develops or not. With an elevated transcription rate of the genes that codify these proteinases comes a higher enzymatic activity. This explains that if a polymorphism in the mentioned genes modifies transcription, there could be a predisposition to developing ACS. Several studies reveal that certain genetic variations in MMP-1, -2, -3, -7, -8, -9, -12, and -14 have an important role either as risk factors or as protective factors for the expression of ACS. (Gac Med Mex. 2013;149:655-67)

Corresponding autor: José Manuel Rodríguez Pérez, josemanuel_rodriguezperez@yahoo.com.mx

KEY WORDS: Matrix metalloproteinase. Acute coronary syndrome. Polymorphism.

Introducción

El SICA es, hoy en día, uno de los problemas de salud más importantes del mundo^{1,2}. Corresponde a la

expresión clínica de un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno en el miocardio, originado, en un gran número de casos, por la ruptura de una placa de ateroma. Durante el proceso que desencadena el SICA y el que sigue al periodo de isquemia, es liberado un número considerable de citocinas y enzimas proteolíticas. Entre estas últimas se ubican las

Correspondencia:

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

Nonanzit Pérez-Hernández y Cyntia Ibanes-Gutiérrez
contribuyeron igual en el manuscrito

Fecha de recepción: 22-05-2013

Fecha de aceptación: 25-10-2013

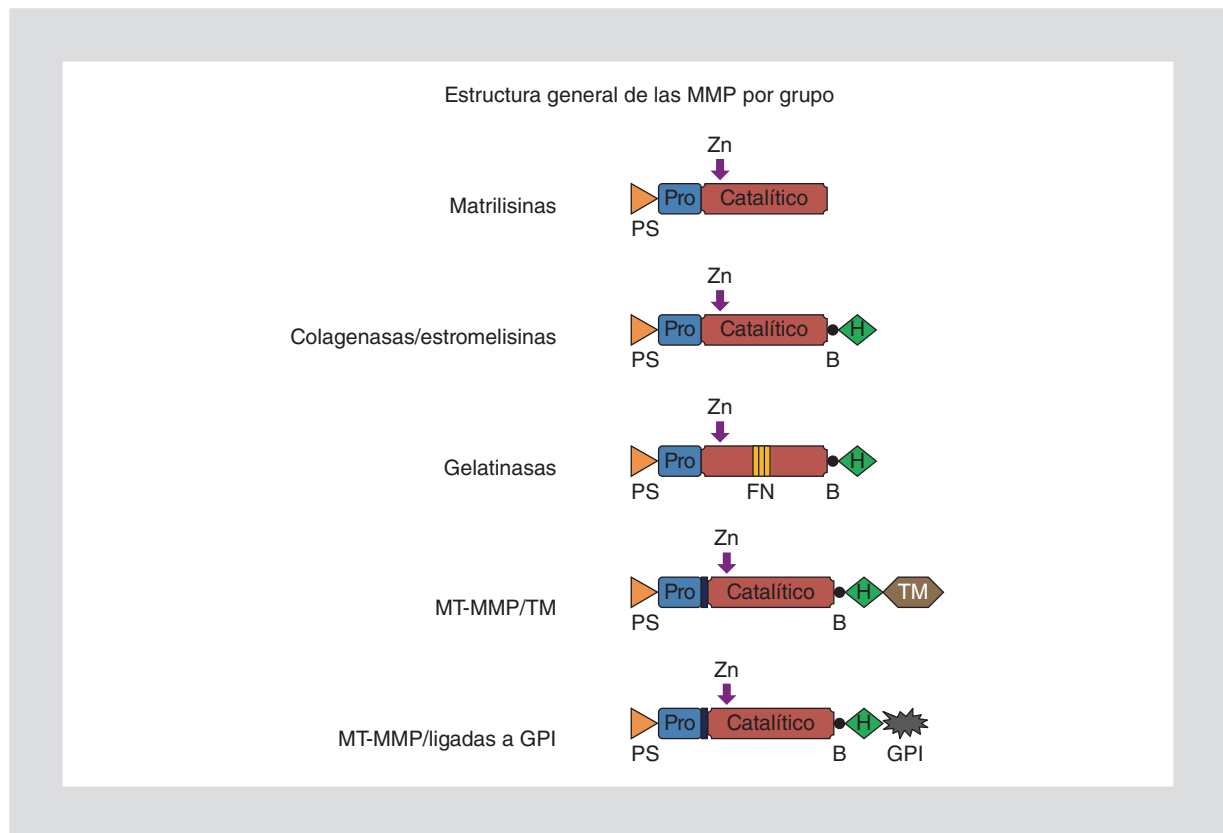


Figura 1. Dominio estructural general para cada grupo de MMP. Estos dominios poseen un péptido señal (PS), un prodominio (Pro), un dominio catalítico con el sitio activo de unión a Zn, un dominio de bisagra (B), un dominio H y, para algunas, un dominio TM o de anclaje (GPI), un sitio de escisión por furina (F) entre el Pro y el dominio catalítico. Las gelatinasas poseen además repeticiones similares a FN de tipo II.

metaloproteinasas de ECM o MMP, que participan tanto en la ruptura de la placa de ateroma³, paso crucial en el desarrollo del SICA, como en la remodelación cardiovascular posterior⁴. Se han establecido dichas enzimas como marcadores del daño coronario en pacientes con SICA⁵⁻⁷. Por esto, los genes que codifican las MMP y las variaciones que puede haber en ellos son candidatos para determinar el riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC).

Objetivo

Examinar trabajos de biología molecular sobre polimorfismos en genes de las MMP involucradas en el proceso del SICA. Se pretende identificar aquellas variaciones genéticas que permitan determinar tanto la predisposición a la ruptura de placas de ateroma como la calidad y cantidad de remodelación cardíaca al sobrevenir un SICA, convirtiendo así la genómica en una herramienta para practicar una medicina más personalizada e individualizada.

Generalidades de las MMP

Las MMP, también llamadas matrixinas, constituyen una familia de más de 20 miembros de endopeptidasas dependientes de zinc (Zn). Todas comparten algunas características funcionales y morfológicas: degradan componentes de la ECM, la mayoría son secretadas como zimógenos y deben ser activadas para adquirir su acción proteolítica, contienen Zn en su sitio activo y requieren calcio como agente estabilizador (de ahí, el prefijo «metalo-»), funcionan a pH neutro y son inhibidas por los llamados inhibidores tisulares de metaloproteinasas (*tissue inhibitors of metalloproteinases* [TIMP]) específicos⁸.

Características moleculares

Las MMP comparten un dominio estructural básico similar, pero pueden ser divididas en cinco grupos en función de su estructura (Fig. 1) y su especificidad de sustrato *in vitro*^{8,9}:

- Colagenasas: pueden degradar moléculas de colágena fibrilar de los tipos I, II, III y X. Incluyen: MMP-1, MMP-8 y MMP-13^{10,11}.
- Gelatinasas: degradan gelatinas (colágenas desnaturalizadas), lamininas, fibronectina (FN), elastina y colágena de tipo IV de las membranas basales. En este grupo se ubican: MMP-2 y MMP-9^{10,11}.
- Estromelisinases: son activas ante un amplio espectro de componentes de la ECM, como proteoglicanos, lamininas, FN, vitronectina y algunos tipos de colágenas desnaturalizadas. Se incluyen: MMP-3, MMP-10, MMP-11 y MMP-12^{10,11}.
- Matrilisinases: degradan colágena de tipo IV y proteoglicanos. Comprenden la MMP-7^{10,11}.
- Metaloproteasas membranales (*membrane type metalloproteinases* [MT-MMP]): al igual que las estromelisinases, degradan varios componentes de la ECM y pueden activar otras MMP. Las MT-MMP se adosan a la membrana celular mediante dos mecanismos: dominios transmembranales (TM) con colas citoplásmicas o anclaje a la membrana por medio de glicosilfosfatidilinositol. Además, son capaces de procesar otras moléculas de señalización. Entre ellas están las MMP-14 a 17^{10,11}.

Además de estos cinco grupos, algunas metaloproteasas se clasifican como «otras» por la falta de información que aún no se tiene sobre ellas. Recientemente, se ha demostrado que la especificidad de sustrato no es absoluta¹².

Regulación de la actividad de las MMP

La actividad de las MMP puede ser regulada a tres niveles: transcripción del gen que codifica para la MMP, activación del zimógeno e inhibición endógena de la enzima activa⁸. Las citocinas proinflamatorias como interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y factores como el de crecimiento epidérmico (EGF) o el de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) estimulan la síntesis de MMP^{13,14}. Los corticosteroides, la heparina y la interleucina 4 (IL-4) inhiben la expresión de los genes de las MMP¹⁵. Además, la síntesis de MMP puede ser estimulada por una proteína de superficie denominada inductor de MMP extracelular, particularmente en procesos oncológicos^{16,17}. Varias proteasas actúan en el proceso de activación de las MMP: plasmina, tripsina, quimasa, elastasa y calicreína. De estas proteasas, la plasmina

es el activador más potente en condiciones fisiológicas. El estrés oxidativo también puede activarlas al inducir cambios conformacionales¹⁸. Los TIMP son una familia de enzimas que inhiben endógenamente las MMP una vez que estas son activas. Constan de cuatro miembros: TIMP-1, 2, 3 y 4¹⁹. Cabe mencionar en este punto que el nivel de expresión de la mayoría de las MMP en adultos generalmente es bajo y se mantiene indetectable en sangre periférica. Los niveles se elevan cuando hay necesidad de reparar o remodelar un tejido dañado²⁰.

MMP, aterosclerosis y SICA

En el desarrollo de la aterosclerosis, la familia de genes de las MMP y sus inhibidores tisulares endógenos regulan la acumulación de ECM y, en consecuencia, el crecimiento o no de la placa aterosclerótica²¹. Además, las MMP parecen ser más activas en las regiones inestables de la placa, favoreciendo su ruptura²² y, con esto, la presentación del SICA. En la tabla 1 se resume la asociación de polimorfismos de las MMP en enfermedad cardiovascular.

MMP-1

Nombres alternativos

Colagenasa intersticial, colagenasa-1 (CLG1), colagenasa fibroblástica²³.

Locus

11q22.2-22.3²³.

Función

La MMP-1 degrada colágena fibrilar formando gelatina, susceptible a la acción de otras MMP. Una gran variedad de moléculas son también sustrato para esta colagenasa, confiriéndole un rol esencial en el remodelado de la ECM; en efecto, actúa sobre el agregado, el versicano, la caseína y la tenascina-C. Además, puede romper enlaces en moléculas que no pertenecen a la ECM con la consiguiente activación o inactivación de estas. Un ejemplo es la regulación del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) al escindir a la proteína de unión a IGF²³. Debido a sus funciones, se ha asociado un aumento de la actividad de la MMP-1 con hipertrofia cardíaca²⁴, enfermedades articulares²⁵ y cáncer²⁶.

Tabla 1. Asociación de polimorfismos de las MMP en enfermedad cardiovascular

Gen	Polimorfismo	Enfermedades asociadas	Referencias
MMP-1	-1607 G/GG	EAC	Rutter ³⁰ , Ranganathan ¹¹⁴ , Ye ¹¹⁵
	519-G/340-C	IAM	Pearce ³¹
MMP-2	-1575 G > A	EAC	Price ³³
	-1306 C > T		
	1575-A/1306-C/790-T/735-C	IAM	Alp ⁴¹ , Vaskú ⁴²
	1575-A/1306-C/790-T/735-T		
	1575-A		Pérez-Hernández ⁴³
MMP-3	1306-C		Delgado-Enciso ⁴⁴
	-1612 5A/6A	Estenosis coronaria, calcificación coronaria, aneurisma coronario, reestenosis coronaria postangioplastia, aterosclerosis carotídea, infarto	Ye ¹¹⁶ , Beyzade ⁵⁶ , Ye ¹¹⁷
	376-G	IAM	Zhou ⁶¹
	1612-5A		Zhou ⁶¹
	376-G		Zhou ⁶¹
	1612-5A/376-G/45-Lys		Zhou ⁶¹
	1612-5A/5A	asociado a tabaquismo	Humphries ⁵⁹
MMP-7	-181 A > G	EAC	Jormsjö ⁶⁶
	-153 C > T		Jormsjö ⁶⁶
MMP-8	799-TT	Aterosclerosis carotídea estable	Djurić ⁷⁶
	381-G En mujeres	Aterosclerosis carotídea	Djurić ⁷⁶
	87-Glu	Aterosclerosis coronaria	Laxton ⁷⁷
MMP-9	-1562 C > T	EAC, rigidez arterial	Zhang ⁸⁹ , Blankenberg ⁹⁰ , Morgan ¹¹⁸ , Pöllänen ¹¹⁹ , Jones ¹²⁰
MMP-12	-82 A > G	EAC	Jormsjö ⁹⁹
MMP-13	-77 A > G	Aterosclerosis aorticoabdominal	Yoon ¹⁰⁵

Regulación

Entre los factores que estimulan la transcripción del gen de la MMP-1 se encuentran los ésteres de forbol por medio de un sitio de unión a proteína activadora-1 (AP-1)²⁵. Diversas citocinas son también inductores de la MMP-1: EGF, los factores de crecimiento fibroblástico (FGF) 1, 2, 7 y 9, el factor de crecimiento de hepatocitos, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, los interferones β y γ , el factor de crecimiento transformante α (TGF- α) y las IL-1, 2, 4, 5, 6, 8 y 10²⁷. Por otra parte, la transcripción de MMP-1 es disminuida por algunos derivados de la vitamina A y el TGF- β a través de un elemento inhibitorio

de factor de crecimiento transformante β (TIE), cuya mutación produce un aumento significativo de la transcripción de MMP-1²⁸. Por último, para que la activación de la procolagenasa MMP-1 se lleve a cabo de manera completa, se requiere la conjunción de la actividad de dos proteinasas: el activador de plasminógeno de tipo urocinasa y la MMP-3 (estromelisin-1)²⁹. La actividad de la MMP-1 es inhibida directamente al formar un complejo con el TIMP-1²⁷.

Polimorfismos y sus consecuencias

Como se ha mencionado anteriormente, ciertos mediadores inflamatorios inducen un aumento de la

expresión de MMP-1. Además de la inflamación, existe la posibilidad de que este incremento se deba a factores genéticos. En un promotor de *MMP-1* en la posición -1607 pb, la inserción de una guanina adicional crea un sitio de unión para el factor de transcripción Ets, 5'-GGA-3', incrementando significativamente la tasa de transcripción³⁰; este polimorfismo se ha relacionado con ciertos tipos de cáncer²⁶. Un estudio realizado por Pearce, et al.³¹ analizó el efecto del haplotipo que involucra a los polimorfismos 519A > G y -340T > C del gen de la MMP-1 sobre el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en una población británica y en una sueca. Se encontró que, en relación con el haplotipo A-519/T-340, los haplotipos A-519/C-340 y G-519/T-340 tenían un efecto protector (RM: 0.70; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.57-0.86; $p = 0.0007$) y, en contraste, el haplotipo G-519/C-340 aumentó el riesgo de IAM (RM: 1.94; IC 95%: 1.15-3.28; $p = 0.013$)³¹.

MMP-2

Nombres alternativos

Gelatinasa A.

Locus

Cromosoma 16q13³².

Función

Esta MMP de 62 kDa está involucrada en la degradación de colágeno IV y se encuentra en la mayor parte del tejido conectivo³³. En el corazón se encuentra en las capas endocárdica y subendocárdica, siendo así una de las MMP más prevalentes en los tejidos cardíacos. Se encuentra en la circulación coronaria. Por otra parte, durante la agregación plaquetaria mediada por metaloproteasas, un pico de MMP-2 es liberado de las plaquetas mismas en cuestión de segundos. Debido a esto, en la reperusión que sigue a un periodo de isquemia, la liberación aguda de MMP-2 agrava la disfunción mecánica del corazón³⁴. Se ha observado que cadenas pesadas de miosina son sustrato para la MMP-2 y que los productos de degradación se encuentran en corazones de cardiomiópatas³⁵ revelando la actividad de la enzima. También ha sido descrita su participación en procesos ateroscleróticos permitiendo la migración de células de músculo liso y facilitando la ruptura de la placa de ateroma³³.

Regulación

La región promotora del gen *MMP-2* posee sitios de unión para los factores de transcripción AP-2, p53, Sp1 y Sp3³⁶⁻³⁸, todos ellos reguladores de la producción de la enzima. Por tanto, cualquier modificación de estas regiones es susceptible de cambiar la tasa de transcripción de la MMP-2³³.

Polimorfismos y sus consecuencias

Price, et al.³³ identificaron 15 variantes en la secuencia del gen *MMP-2*, todas sustituciones de una sola base; se contaron siete transversiones y ocho transiciones. De los polimorfismos, seis se localizaron en el promotor, seis en la región codificante, uno en el 5'-UTR, uno en el 3'-UTR y uno en una secuencia de intervención (o intrón). La mayoría de estas variantes no causa modificaciones en la secuencia de aminoácidos. Sin embargo, la transición G→A en la posición -1646 provoca la sustitución de una glicina por una serina (G456S). Otra de las variantes encontradas fue la transición C→T en la posición -1306, donde el alelo -1306C resulta en una mayor actividad del promotor de *MMP-2*. A pesar de esto, la menor actividad promotora del alelo -1306T podría estar relacionada con enfermedades que involucran la regulación de la ECM, como el desarrollo de la EAC. Sin embargo, otros estudios realizados hasta ahora no han logrado demostrar esta asociación entre el polimorfismo de único nucleótido (*single nucleotide polymorphism* [SNP]) -1306 C/T y la EAC o el IAM en las poblaciones francesa, alemana³⁹, estadounidense⁴⁰ o turca⁴¹. En lo que concierne al polimorfismo -790 T/G, Vasku, et al.⁴² encontraron una asociación entre el genotipo TT y la angina de pecho en la población checa, contrariamente al reporte de Alp, et al.⁴, que no se halló dicha relación en la población turca. La sustitución -735 C/T destruye un elemento de unión a Sp1, alterando la transcripción de *MMP-2*³³. En el estudio de Alp, et al.⁴¹ el genotipo -735TT fue casi significativamente ($p = 0.054$) menos frecuente en controles que en pacientes con IAM, y aumentó en tres veces el riesgo de desarrollar un IAM. De los polimorfismos mencionados, este mismo estudio demostró que el haplotipo A-1575/C-1306/G-790/C-735 está asociado a pacientes con EAC y antecedentes de IAM; este haplotipo aumenta seis veces el riesgo de desarrollar EAC en relación con el haplotipo GCTC, que es el más común⁴¹. En el estudio de Alp, et al.⁴¹ no hubo asociación entre los polimorfismos -1575 G/A, -1306 C/T, -790 T/G del gen de *MMP-2* y la EAC. En cambio, Pérez-Hernández, et al.⁴³,

que estudiaron siete polimorfismos en distintos genes de MMP en pacientes mexicanos, reportaron que el polimorfismo *MMP2-1575 A/G* (rs243866) fue el único que se asoció con un mayor riesgo de presentar IAM en la población estudiada. Efectivamente, el alelo A mostró una frecuencia significativamente mayor en los pacientes que en los controles⁴³. Otro estudio realizado por Enciso, et al.⁴⁴ refiere que el genotipo CC del polimorfismo *MMP2-1306* aumenta el riesgo de IAM en la población mexicana. No obstante, ni Pérez-Hernández, et al.⁴³ en otra población de mexicanos, ni Horne et al.⁴⁵ en una población caucásica detectaron dicha asociación. En cambio, Pérez-Hernández, et al., al estudiar en conjunto los polimorfismos de *MMP-2* siguientes: -1575 A/G (rs243866), -1306 C/T (rs243865), -790 T/G (rs243864) y -735 C/T (rs22850553), encontraron que los haplotipos ACTC y ACTT fueron más frecuentes en los pacientes con IAM, y el ATTC tuvo una frecuencia menor en los IAM que en los controles. Se observa que el factor de riesgo principal es el alelo C en la posición -1306⁴³.

MMP-3

Nombres alternativos

Estromelisinina humana fibroblástica; estromelisinina 1 (STMY1; STR1), transina, progelatinasa.

Locus

11q22.2-22.3⁴⁶.

Función

La MMP-3 es una proteasa íntimamente relacionada con la collagenasa MMP-1 y tiene un amplio rango de especificidades para el sustrato. Es producida principalmente en el tejido conectivo y puede degradar proteoglicanos, FN, laminina y colágena de tipo IV, pero no la de tipo I. Es capaz de activar otras MMP, entre ellas collagenasas y gelatinasas⁴⁷. Por hibridación *in situ* de ARNm se demostró la presencia de MMP-3 en las placas ateroscleróticas coronarias, sobre todo en las zonas más susceptibles de ruptura⁴⁸. También se ha observado que la MMP-3 promueve el inicio de la formación tumoral en el cáncer de mama⁴⁹.

Regulación

La expresión de estromelisinina es regulada principalmente en el punto de su transcripción por estímulos

que actúan en su región promotora, entre ellos factores de crecimiento y citocinas. Los niveles de ARNm son inducidos por IL-1 β y suprimidos por ácido retinoico y dexametasona^{50,51}. El PDGF y el EGF estimulan la transcripción de la transina por medio de factores que reconocen la secuencia TGAGTCA ubicada en el promotor del gen de la MMP-3. El PDGF lo hace a través de la proteína c-fos y el EGF, a través del factor de transcripción Jun/AP-1⁵². La estromelisinina I activa la MMP-7⁵³ y ambas interactúan durante la remodelación tisular⁵⁴.

Polimorfismos y sus consecuencias

Uno de los polimorfismos más estudiados para el gen de la STMY1 se encuentra en su secuencia promotora, en la posición -1612, donde uno de los alelos contiene una serie de seis adeninas (6A) y otro, una serie de cinco (5A). Ye, et al. reportaron que el polimorfismo 5A/6A parece jugar un papel importante en la expresión de STMY1, donde el alelo 5A resulta en una actividad dos veces mayor que el 6A⁵⁵. A raíz de esto, varios estudios han demostrado que esta delección/inserción tiene un rol notable en el desencadenamiento del IAM⁵⁶⁻⁵⁸ y en la extensión de la aterosclerosis coronaria⁵⁶. Humphries, et al. reportaron la relación entre el tabaquismo, el genotipo de la MMP-3 y el riesgo de EAC en un estudio prospectivo de hombres sanos de mediana edad. Encontraron que el tabaquismo en curso doblaba el riesgo de padecer EAC y examinaron si este riesgo era modificado por el genotipo de la MMP-3. Encontraron que en varones no fumadores aquellos con el genotipo 5A/6A tenían 1.37 veces el riesgo de presentar EAC en relación con el grupo 5A/5A y, de igual manera, la razón de momios fue de 3.02 en el grupo con el genotipo 6A/6A. En los fumadores, al compararlos con el grupo 5A/5A no fumador, el tabaquismo incrementó el riesgo de EAC a 1.91 veces en el grupo 5A/6A, a 4.01 veces en el grupo 6A/6A y a 3.81 veces en el grupo 5A/5A⁵⁹. Liu, et al. mostraron que la serie de cinco adeninas, ya sea como genotipo homocigoto (5A/5A) o heterocigoto (5A/6A), es más frecuente en pacientes con antecedentes de IAM (frecuencia del 59.2% en pacientes con eventos cardíacos posteriores al IAM índice y del 41.3% en pacientes sin eventos cardíacos posteriores) que en individuos sanos (27.4%). Así, concluyeron que este polimorfismo tiene un fuerte impacto en el pronóstico de pacientes que han sufrido un IAM prematuro y más aún en los pacientes fumadores⁶⁰. Apoyando el trabajo de Humphries, et al. antes citado⁵⁹, Liu, et al. encontraron una asociación entre el consumo de tabaco, el alelo 5A y el pronóstico tras dejar el hábito de fumar. Efectivamente,

el mayor beneficio tras dejar de fumar fue para el grupo de pacientes con el genotipo 5A⁶⁰. Además, se ha atribuido al alelo 5A un mayor riesgo de IAM a edades tempranas⁵⁸. En otro estudio de casos y controles conducido en China por Zhou, et al. también se encontró que el alelo 5A está asociado con el IAM. Igualmente, hallaron una relación entre el polimorfismo -376C/G y el IAM con una mayor frecuencia del alelo -376G en los casos que en los controles⁶¹, aunque fue moderada y no se ha encontrado en otros estudios⁵⁶. Sin embargo, este estudio reveló, para los dos polimorfismos, que tanto el genotipo dominante (6A6A o CC) como el aditivo (5A5A o GG) están asociados a procesos involucrados en el SICA. Ya que este último resultado puede parecer un tanto contradictorio, se debe considerar que el alelo 6A, por ser transcripcionalmente menos activo, promueve la acumulación de matriz en la pared arterial, es decir, el desarrollo del ateroma, mientras que el alelo 5A, que aumenta la transcripción, suscita la inestabilidad de la placa aterosclerótica^{56,57}. Según el análisis por género realizado en el estudio de Zhou, et al. en China, la asociación entre los polimorfismos 5A/6A y -376C/G y el IAM solo se observa en hombres⁶¹; en cambio, un estudio japonés mostró una asociación entre el alelo 6A y mayor riesgo de presentar IAM en mujeres⁶². Adicionalmente, Zhou, et al. analizaron la asociación del haplotipo con el IAM añadiendo a la investigación el polimorfismo Glu45Lys. El haplotipo -1612 5A, -376G, 45Lys se asoció con un mayor riesgo de presentar IAM en comparación con los haplotipos más comunes (6A-C-Glu en la población estudiada). Por último, concluyeron que en la población de estudio tanto el haplotipo -1612 5A, -376G, 45Lys como los alelos -1612 5A y -376G de manera independiente se asocian a un mayor riesgo de IAM⁶¹. Otro grupo de investigadores japoneses, al estudiar el polimorfismo 1G/2G del gen de la MMP-1 ya mencionada y el 5A/6A del gen de la MMP-3, encontró una asociación entre el haplotipo 1G-5A y el riesgo de IAM, reforzando los resultados ya expuestos⁶³.

MMP-7

Nombres alternativos

Matrilisina, matrinal, metaloproteinasa-1 putativa, metaloendopeptidasa uterina¹¹.

Locus

11q21-q22⁶⁴.

Función

La MMP-7 es una de las MMP más pequeñas⁶⁵ y no presenta dominio de tipo hemopexina (H)⁸. La MMP-7 tiene una gran variedad de sustratos, entre ellos elastina, proteoglicanos, FN y colágenas (IV a X)⁶⁶. Esta MMP es capaz de activar los zimógenos de MMP-1, 2, 8 y 9, y su ausencia disminuye la síntesis de pro-MMP-13 a través de la acumulación de pro-MMP-8⁶⁷. Se ha sugerido que esta enzima puede tener un papel importante en la EAC ya que se expresa en macrófagos de los sitios de ruptura potencial en las lesiones ateroscleróticas⁶⁸.

Regulación

En procesos patológicos, principalmente oncológicos, la MMP-7 es regulada a la alta por los factores AP-1 y STAT-3 en presencia de catecolaminas⁶⁹. Además, esta matrilisina puede ser activada por la MMP-3⁶⁴.

Polimorfismos y sus consecuencias

Jormsjö, et al. identificaron dos polimorfismos en la región promotora de la MMP-7 que tienen influencia sobre el diámetro arterial coronario en presencia de hipercolesterolemia, siendo así un factor de riesgo para el SICA. Encontraron que en pacientes hipercolesterolémicos el alelo G en la posición -181 mostró un diámetro luminal más pequeño que los homocigotos para el alelo A. De la misma forma, aquellos que presentaron el alelo T en lugar del C en la posición -153 también tenían diámetros arteriales reducidos a nivel coronario. Ambos polimorfismos se asocian con una mayor actividad transcripcional basal *in vitro*, únicamente cuando hay hipercolesterolemia. Esto parece relacionarse con la posible acumulación de macrófagos derivados de monocitos que se presenta al haber altos niveles de colesterol en sangre ya que estas células son productoras de MMP-7 y, por tanto, reflejarían los efectos de los polimorfismos descritos. Sin embargo, no se puede llegar a una conclusión definitiva hasta que se lleven a cabo estudios con cohortes más grandes⁶⁶.

MMP-8

Nombres alternativos

Colagenasa de neutrófilos.

Locus

11q22.3⁷⁰

Función

La MMP-8 se almacena en gránulos secundarios de los neutrófilos y se activa por autólisis⁸. Degrada colágena de tipo I a III, V, VII y VIII a X, gelatina, agregano y FN⁶⁴.

Regulación

Esta colagenasa es activada por la MMP-3 y la MMP-10, es decir, dos estromelisinases que remueven el propéptido del zimógeno^{64,71}.

Polimorfismos y sus consecuencias

Un estudio reciente sugiere que altos niveles séricos de marcadores de neutrófilos, entre ellos la MMP-8, reflejan un mayor riesgo de desarrollar SICA recurrente, particularmente en pacientes que no tienen enfermedades periodontales y no reciben antimicrobianos⁷². Igualmente, se ha detectado que el aumento de las concentraciones séricas de MMP-8 y TIMP-1 puede reflejar inestabilidad de la placa aterosclerótica y daño tisular⁷³. Los estudios sobre la influencia de los polimorfismos de la MMP-8 en las arterias se han llevado a cabo sobre todo a nivel de las carótidas, alejándose un poco de la relación directa con el SICA, pero vale la pena mencionarlos por el proceso similar que implican. En efecto, Pradhan-Palikhe, et al.⁷⁴, por un lado, y Wang, et al.⁷⁵, por otro, encontraron que el SNP C/T en la posición -799 del gen de la *MMP-8* está asociado con aterosclerosis en las carótidas. Así, el primer estudio describe que el genotipo TT es más frecuente en pacientes con enfermedad arterial que en voluntarios sanos⁷⁴ y el segundo, que lo es en pacientes con placas carotídeas inestables en comparación con pacientes que tienen placas estables⁷⁵. De esta forma, los niveles plasmáticos de MMP-8 se encuentran elevados cuando el genotipo es TT, y esto convierte al alelo C en un factor protector contra el desarrollo de aterosclerosis en las carótidas. Un tercer estudio añadió un segundo polimorfismo, el -381 A/G, al anteriormente mencionado, encontrando una asociación entre el alelo -381G y el desarrollo de placas ateroscleróticas en carótidas de mujeres. Adicionalmente, se halló una mayor expresión de MMP-8 en las placas ateroscleróticas de pacientes con el haplotipo

G-381 T-799 que en las de los portadores del haplotipo de referencia A-381 C-799; conviene destacar que este hallazgo sólo se dio en mujeres y hay que mencionar que dicha asociación perdió su significancia estadística al ajustar con posibles factores de confusión⁷⁶. Por otra parte, en relación con las arterias coronarias, un estudio realizado por Laxton, et al. mostró una asociación significativa ($p = 0.0008$) entre la extensión de la aterosclerosis coronaria en pacientes con EAC y el SNP rs1940475 (Lys87Glu). El polimorfismo en cuestión es una sustitución no sinónima de la porción propeptídica de la MMP-8 en la posición del aminoácido 87, que cambia al glutamato dado por el alelo C, a lisina, cuando se tiene el alelo T. El alelo T fue más frecuente en pacientes con estenosis > 50% en una sola arteria coronaria que en pacientes con estenosis > 50% en dos o tres arterias, correlacionándose así con menor daño⁷⁷. Además, este grupo de investigadores analizó a pacientes del estudio Bruneck, un estudio prospectivo poblacional sobre aterosclerosis^{78,79}, para observar si existía alguna relación entre el progreso de la aterosclerosis y las variaciones en el gen de la MMP-8. Hallaron que el alelo T del SNP rs1940475 mencionado tenía un efecto protector contra la evolución de las placas ateroscleróticas a nivel carotídeo en un seguimiento de 10 años. Para explicar esto, por medio de un análisis *in vitro*, investigaron si el SNP Lys87Glu afectaba la activación de la metaloproteasa en cuestión y encontraron que la proenzima que posee una lisina en la posición 87 (alelo T) es más difícilmente activada que el zimógeno con Glu 87 (alelo C)⁷⁷. Por tanto, a mayor activación de la MMP-8, mayor evolución de la aterosclerosis.

MMP-9

Nombres alternativos

Gelatinasa B, gelatinasa del macrófago, gelatinasa del neutrófilo, colagenasa de tipo IV, colagenasa de tipo V¹¹.

Locus

20q11.2-q13.1⁶⁴.

Función

La MMP-9 es capaz de degradar gelatina, colágena de tipo IV⁸⁰, entactina, agregano, elastina y FN⁶⁴.

Regulación

La MMP-9 es estimulada por el TNF- α a través de la vía de señalización Raf/MEK/ERK^{81,82}. En cambio, el TGF- β suprime la inducción que tiene el TNF- α sobre la secreción de MMP-9 en monocitos⁸³.

Polimorfismos y sus consecuencias

Se ha observado una sobreexpresión de MMP-9 en placas de aterosclerosis y su implicación en la ruptura de estas⁸⁴. Además, se ha descrito que altos niveles de esta enzima se relacionan con la aterosclerosis⁸⁵ y otras enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión sistólica, la rigidez aórtica⁸⁶ y la EAC^{87,88}. Así, esta metaloproteasa juega un papel crucial en la remodelación vascular y la aterogénesis. Un polimorfismo en la región promotora de *MMP-9* en la posición -1592 ha sido relacionado con enfermedades cardiovasculares causadas por aterosclerosis coronaria. Se trata de una transición de una sola base entre citosina (C) y timina (T), donde el alelo T produce una mayor actividad en el promotor que el alelo C, ya que este último parece permitir la unión preferencial de una proteína represora⁸⁹. Con respecto a este polimorfismo, Blankenberg, et al. encontraron que, en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente, el alelo -1562T se reflejaba en niveles plasmáticos de MMP-9 aumentados. Esta misma elevación de la concentración de MMP-9 se asoció a una menor supervivencia de los pacientes y a dos veces el riesgo de muerte relacionada con problemas cardiovasculares⁹⁰. Zhi, et al., tras estudiar este mismo polimorfismo en una población china, concluyen que: no se observaron efectos del polimorfismo en el riesgo de desarrollar EAC; en cambio, el alelo T se asoció con 2.53 veces más riesgo de desarrollar EAC en pacientes diabéticos ($p = 0.018$); en los casos ya diagnosticados con EAC el polimorfismo se relacionó con un mayor riesgo de IAM ($p = 0.048$). Así, en la población que estudiaron, los genotipos -1562 CT/TT pueden favorecer la EAC en pacientes diabéticos y el IAM en pacientes con EAC. Adicionalmente, este equipo estudió los polimorfismos R279Q, P574R y R668Q ubicados en distintos exones de *MMP-9* y describió que sus variantes pueden tener, en conjunto, un efecto protector sobre el desarrollo de la EAC, principalmente al tener los alelos 279R, 574R y 668Q⁹¹. En una población iraní mostró que los pacientes con el alelo T en la posición -1562 tienen mayor riesgo de desarrollar EAC de manera temprana⁹².

MMP-12

Nombres alternativos

Elastasa de macrófagos, metaloelastasa.

Locus

11q22.2-q22.3⁶⁴.

Función

La MMP-12 es una metaloproteinasa elastolítica secretada por macrófagos activados^{93,94}. Además de la elastina, esta MMP toma también como sustratos a FN, laminina, vitronectina, colágena IV y heparán sulfato^{95,96}. Al degradar los componentes de la ECM, la MMP-12 permite la diapédesis de los macrófagos durante la inflamación y, con esto, la consiguiente remodelación tisular⁶⁴. Cabe mencionar que los macrófagos espumosos en los bordes del centro lipídico acelular y las áreas fibrosas de las placas ateroscleróticas también expresan el gen de esta metaloelastasa^{68,97}.

Regulación

Souissi, et al. mostraron que la IL-1 β , molécula que se encuentra en grandes cantidades en las lesiones ateroscleróticas, aumenta la expresión de MMP-12 en macrófagos humanos derivados de monocitos. En este mismo estudio expusieron que, en presencia del agonista específico GW647 del receptor activado por proliferadores de peroxisomas α (PPAR- α), expresado en macrófagos, la transcripción de MMP-12 es regulada a la baja a pesar de la presencia de IL-1 β ⁹⁸.

Polimorfismos y sus consecuencias

Jormsjö S, et al. estudiaron un polimorfismo en la región promotora del gen de la MMP-12 en 367 pacientes a quienes se les había realizado una angiografía coronaria transluminal percutánea (PTCA) con implantación de *stent*. El polimorfismo en cuestión es una sustitución de adenina (A) a guanina (G) en la posición -82, donde el alelo A facilita la unión del factor de transcripción AP-1 y tiene, por lo tanto, una mayor actividad transcripcional *in vitro* en monocitos/macrófagos. Encontraron que el alelo A está asociado con un menor diámetro luminal de las arterias coronarias en pacientes con diabetes y EAC (que requiere PTCA con implantación de *stent*)⁹⁹ influyendo en su

pronóstico. Por su parte, Pérez-Hernández, et al. hallaron una asociación del mismo polimorfismo MMP-12-82 y la extensión de la EAC, teniendo 3.72 veces el riesgo de la enfermedad en pacientes con afectación en 2 a 3 vasos con los genotipos AG+GG, pues tienen disminuida la actividad del promotor de *MMP-12*⁴³.

MMP-13

Nombres alternativos

Colagenasa-3.

Locus

11q22.3⁶⁴.

Función

La MMP-13 es capaz de degradar las colágenas fibrilares (por ejemplo, la de tipo II), pero puede actuar también como gelatinasa y degradar una amplia gama de componentes de la ECM, como gelatinas, agregano, FN y osteonectina^{100,101}. Puede activar la MMP-9¹⁰².

Regulación

La expresión de MMP-13 se ve aumentada en respuesta a la IL-1 y al TNF- α ^{103,104}.

Polimorfismos y sus consecuencias

Yoon, et al.¹⁰⁵ tomaron casos del estudio PDAY (*Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in the Youth*), que caracterizó los cambios en las arterias coronarias y la aorta de individuos de 15-34 años de edad¹⁰⁶, y analizaron las placas de ateroma de la aorta abdominal, por ser la porción arterial más afectada en el mayor número de pacientes. Los datos recabados sobre las placas ateroscleróticas aórticas han sido de utilidad para el enfoque de esta revisión, ya que pueden estar relacionados con la aterosclerosis en las arterias coronarias por involucrar al mismo proceso. Encontraron una asociación significativa entre un SNP en la posición -77, correspondiente a una transición de adenina (A) a guanina (G), y el porcentaje de superficie con placa fibrótica en la aorta abdominal de hombres de raza negra. El alelo A resulta en una actividad transcripcional aumentada al doble en relación con el alelo G. El estudio indica que el alelo

G, y más específicamente el genotipo homocigoto G/G, podría implicar una extensión de más del doble de superficie de las placas fibróticas. Hay que resaltar que las diferencias en la expresión de MMP-13 derivadas del genotipo influyen sobre la cantidad de superficie afectada con placas fibróticas, y no sobre la aparición o no de estas¹⁰⁵.

MMP-14

Nombres alternativos

Metaloproteasa de matriz-1 de tipo membranal, MMP-X1.

Locus

14q11-q12⁶⁴.

Función

La MMP-14 es la metaloproteasa de membrana más estudiada. Es capaz de activar la pro-MMP-2 y la pro-MMP-13^{107,108}. De la ECM toma principalmente como sustratos las colágenas de tipo I, II y III, gelatinas, FN, lamininas 1 y 5, fibrina y proteoglicanos. Es una enzima que promueve la migración celular al actuar sobre moléculas de adhesión como la cadherina-E, el síndecano-1 y el CD44¹⁰⁹.

Regulación

La MT-MMP-1 es inhibida por los TIMP-2, 3 y 4 y por las moléculas proteína rica en cisteína, que induce la reversión con motivos Kazal (RECK) y N-Tes de forma similar. Además, la función de esta MMP es inhibida mediante endocitosis dependiente de clatrina o de caveolas¹¹⁰.

Polimorfismos y sus consecuencias

No se ha realizado ningún estudio sobre la relación entre los polimorfismos del gen *MMP-14* y el SICA. Sin embargo, Ray et al. estudiaron el papel del factor de transcripción SAF-1 en la inducción de MMP-14 mediada por lipoproteínas de baja densidad oxidadas (ox-LDL), IL-1 β y TNF- α en monocitos/macrófagos. Encontraron que SAF-1 es sobreexpresado en presencia de los factores anteriores y que actúa a través de la región promotora del gen de la metaloproteasa, uniéndose en algún punto entre las posiciones

-213 y -1 y aumentando así la síntesis de la enzima¹¹¹. Además, esta mayor expresión de MMP-14 resulta en un aumento de la actividad de otra enzima involucrada en el proceso aterosclerótico: la MMP-2, ya que, como se ha mencionado anteriormente, es activada por la MMP-14¹⁰⁷. De esta forma, y dado que hasta la fecha no hay estudios al respecto, resultaría interesante analizar la existencia de algún polimorfismo en la región de unión al SAF-1 y su asociación con el desarrollo de la aterosclerosis por medio de la regulación de MMP-14.

Conclusión

Según los estudios referidos en el presente trabajo, existe un gran número de variaciones en los genes de las distintas MMP que llevan a actividades variables de estas enzimas, repercutiendo en la cantidad y en la forma de la remodelación de la ECM. La consecuencia de esto es la predisposición de ciertos genotipos a desarrollar alguna manifestación del SICA, o a desarrollarla más gravemente, ya sea por la velocidad de formación de la placa aterosclerótica o por su extensión en los vasos coronarios. Los genes de las MMP han sido mapeados de los cromosomas 11, 14, 16, 20 y 22^{64,112}. Se ha mostrado que varios de los genes que codifican para las MMP están ubicados en regiones físicamente cercanas a nivel cromosómico. Efectivamente, el gen que codifica para la MMP-1 está estrechamente relacionado con los *loci* para las metaloproteinasas 3, 7, 8, 10, 12, 13, 20 y 27 en el cromosoma 11¹¹³. Por esta proximidad genética y porque, como se ha expuesto, ya han sido encontrados numerosos polimorfismos, sería de gran interés estudiar la frecuencia con que se presentan juntos en el mismo individuo, e incluso la relación entre el número de polimorfismos y el riesgo de desarrollar un SICA, al igual que las diferencias interpoblacionales de estos «patrones genéticos». Asimismo, podría ser llamativo conjuntar los polimorfismos en los genes de las MMP con aquellos en los genes de las moléculas inhibitoras, por ejemplo, de los TIMP. Por último, a pesar de todos los estudios ya realizados en este ámbito, queda aún mucho por investigar sobre la influencia que tienen los polimorfismos en la actividad de las MMP, el desarrollo de la placa aterosclerótica y la consecuente presentación de un SICA. El campo es amplio y, sin duda, una mejor identificación de los factores genéticos de riesgo para esta entidad clínica traerá, en un futuro próximo, excelentes herramientas para optimizar tanto la prevención como el pronóstico y tratamiento de los pacientes con los genotipos señalados.

Bibliografía

- Hernández-Leiva E. Epidemiology of acute coronary syndrome and heart failure in Latin America. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:34-43.
- Tyroler HA. Coronary heart disease epidemiology in the 21st century. *Epidemiol Rev*. 2000;22:7-13.
- Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinase (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev*. 2005;85:1-31.
- Herzog E, Gu A, Kohmoto T, Burkhoff D, Hochman JS. Early activation of metalloproteinases after experimental myocardial infarction occurs in infarct and non-infarct zones. *Cardiovasc Pathol*. 1998;7:307-12.
- Kalela A, Koivu TA, Sisto T, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2002;62:337-42.
- Uzui H, Harpf A, Liu M, et al. Increased expression of membrane type 3-matrix metalloproteinase in human atherosclerotic plaque: role of activated macrophages and inflammatory cytokines. *Circulation*. 2002;106:3024-30.
- Zeng B, Prasan A, Fung KC, et al. Elevated circulating levels of matrix metalloproteinase-9 and -2 in patients with symptomatic coronary artery disease. *Intern Med J*. 2005;35:331-5.
- Amălinei C, Cărunto ID, Bălan RA. Biology of metalloproteinases. *Rom J Morphol Embryol*. 2007;48:323-34.
- Brinckerhoff CE, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3:207-14.
- Tejido conjuntivo. En: Ross MH, Pawlina W, eds. *Histología: Texto y atlas color con biología celular y molecular*. 5.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 160-97.
- Mora-Solera JR, Manzur Conte AJ, Ramírez-Mora T, Silva-Herzog D. Papel de las metaloproteinasas de la matriz en la degradación del tejido pulpar: Una revisión literaria. *Rev Cient Odontol*. 2006;1:20-6.
- Butler GS, Overall CM. Updated biological roles for matrix metalloproteinases and new "intracellular" substrates revealed by degradomics. *Biochemistry*. 2009;48:10830-45.
- Folgueras AR, Pendas AM, Sánchez LM, López-Otin C. Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies. *Int J Dev Biol*. 2004;48:411-24.
- Uría JA, Jiménez MG, Balbín M, Freije JM, López-Otin C. Differential effects of transforming growth factor-beta on the expression of collagenase-1 and collagenase-3 in human fibroblasts. *J Biol Chem*. 1998;273:9769-77.
- Jugdutt BI. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? *Circulation*. 2003;108:1395-403.
- Guo H, Zucker S, Gordon MK, Toole BP, Biswas C. Stimulation of matrix metalloproteinase production by recombinant extracellular matrix metalloproteinase inducer from transfected Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem*. 1997;272:24-7.
- Sameshima T, Nabeshima K, Toole BP, et al. Glioma cell extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) (CD147) stimulates production of membrane-type matrix metalloproteinases and activated gelatinase A in co-cultures with brain-derived fibroblasts. *Cancer Lett*. 2000;157:177-84.
- Piperi C, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms regulating matrix metalloproteinases. *Curr Top Med Chem*. 2012;12:1095-112.
- Brew K, Dinakarpandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1477:267-83.
- Corbel M, Boichot E, Lagente V. Role of gelatinases MMP-2 and MMP-9 in tissue remodeling following acute lung injury. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33:749-54.
- Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases. Structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003;92:827-39.
- Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis. The good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. 2002;90:251-62.
- Pardo A, Selman M. MMP-1: the elder of the family. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37:283-8.
- Miura S, Ohno I, Suzuki J, et al. Inhibition of matrix metalloproteinases prevents cardiac hypertrophy induced by beta-adrenergic stimulation in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;42:174-81.
- Vincenti MP, Brinckerhoff CE. Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors. *Arthritis Res*. 2002;4:157-64.
- Nishioka Y, Sagae S, Nishikawa A, Ishioka S, Kudo R. A relationship between matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) promoter polymorphism and cervical cancer progression. *Cancer Lett*. 2003;200:49-55.
- Woessner JF, Nagase H. *Matrix Metalloproteinases and TIMPs*. 1.ª ed. Nueva York: Oxford University Press; 2000.

28. White LA, Mitchel TI, Brinjerhoff CE. Transforming growth factor beta inhibitory element in the rabbit matrix metalloproteinase-1 (collagenase-1) gene functions as a repressor of constitutive transcription. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1490:259-68.
29. Suzuki K, Englund JJ, Morodomi T, Salvesen G, Nagase H. Mechanisms of activation of tissue procollagenase by matrix metalloproteinase 3 (stromelysin). *Biochemistry*. 1990;29:10261-70.
30. Rutter JL, Mitchell TI, Buttice G, et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription. *Cancer Research*. 1998;58:5321-5.
31. Pearce E, Tregouet DA, Samnegård A, et al. Haplotype effect of the matrix metalloproteinase-1 gene on risk of myocardial infarction. *Circ Res*. 2005;97:1070-6.
32. Chaudhary AK, Singh M, Bharti AC, Asotra K, Sundaram S, Mehrotra R. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases and their inhibitors in potentially malignant and malignant lesions of the head and neck. *J Biomed Sci*. 2010;17:10.
33. Price SJ, Greaves DR, Watkins H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene. *J Biol Chem*. 2001;276:7549-58.
34. Cheung PY, Sawicki G, Wozniak M, Wang W, Radomski MW, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart. *Circulation*. 2000;101:1833-9.
35. Rouet-Benzineb P, Perennec J, Delcourt A, et al. Cardiac gelatinase expression and involvement in human dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1998;98:1-626.
36. Qin H, Sun Y, Benveniste EN. The transcription factors Sp1, Sp3, and AP-2 are required for constitutive matrix metalloproteinase-2 gene expression in astroglia cells. *J Biol Chem*. 1999;274:29130-7.
37. Kadonaga JT, Carner KR, Masiarz FR, Tjian R. Isolation of cDNA encoding transcription factor Sp1 and functional analysis of the DNA binding domain. *Cell*. 1987;51:1079-90.
38. Turner J, Crossley M. Mammalian Krüppel-like transcription factors: more than just a pretty finger. *Trends Biochem Sci*. 1999;24:236-40.
39. Lamblin N, Bauters C, Hermant X, Lablanche JM, Helbecque N, Amouyel P. Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:43-8.
40. Armstrong C, Abilleira S, Sitzer M, Markus HS, Bevan S. Polymorphisms in MMP family and TIMP genes and carotid artery intima-media thickness. *Stroke*. 2007;38:2895-9.
41. Alp E, Menevse S, Tulmac M, Yilmaz A, Yalcin R, Cengel A. The role of matrix metalloproteinase-2 promoter polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2011;15:193-202.
42. Vasků A, Golbergová M, Hollá LI, et al. Two MMP-2 promoter polymorphisms (-790T/G and -735C/T) in chronic heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41:1299-303.
43. Pérez-Hernández N, Vargas-Alarcón G, Martínez-Rodríguez N, Martínez-Ríos MA, Peña-Duque MA, Peña-Díaz A. Matrix metalloproteinase 2 -1575 gene polymorphism is associated with the risk of developing myocardial infarction in Mexican patients. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19:718-27.
44. Delgado-Enciso I, González-Hernández NA, Baltazar-Rodríguez LM, et al. Association of matrix metalloproteinase-2 gene promoter polymorphism with myocardial infarction susceptibility in a Mexican population. *J Genet*. 2009;88:249-52.
45. Horne BD, Camp NJ, Carlquist JF, et al. Multiple-polymorphism associations of 7 matrix metalloproteinase and tissue inhibitor metalloproteinase genes with myocardial infarction and angiographic coronary artery disease. *Am Heart J*. 2007;154:751-8.
46. Samnegård A, Silveira A, Lundman P, et al. Serum matrix metalloproteinase-3 concentration is influenced by MMP-3 -1612 5A/6A promoter genotype and associated with myocardial infarction. *J Intern Med*. 2005;258:411-9.
47. Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J*. 1991;5:2145-54.
48. Henney AM, Wakeley PR, Davies MJ, et al. Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:8154-8.
49. Sternlicht MD, Lochter A, Simpson CJ, et al. The stromal proteinase MMP3/stromelysin-1 promotes mammary carcinogenesis. *Cell*. 1999;98:137-46.
50. Buttice G, Quinones S, Kurkinen M. The AP-1 site is required for basal expression but is not necessary for TPA-response of the human stromelysin gene. *Nucleic Acids Res*. 1991;19:3723-31.
51. Quinones S, Saus J, Otani Y, Harris ED Jr, Kurkinen M. Transcriptional regulation of human stromelysin. *J Biol Chem*. 1989;264:8339-44.
52. Kerr LD, Holt JT, Matrisian LM. Growth factors regulate transin gene expression by c-fos-dependent and c-fos-independent pathways. *Science*. 1988;242:1424-7.
53. Imai K, Yokohama Y, Nakanishi I, et al. Matrix metalloproteinase 7 (matrilysin) from human rectal carcinoma cells. Activation of the precursor, interaction with other matrix metalloproteinases and enzymic properties. *J Biol Chem*. 1995;270:6691-7.
54. Lu PC, Ye H, Maeda M, Azar DT. Immunolocalization and gene expression of matrilysin during corneal wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:20-7.
55. Ye S, Watts GF, Mandalia S, Humphries SE, Henney AM. Preliminary report: genetic variation in the human stromelysin promoter is associated with progression of coronary atherosclerosis. *Br Heart J*. 1995;73:209-15.
56. Beyzade S, Zhang S, Wong YK, Day IN, Eriksson P, Ye S. Influences of matrix metalloproteinase-3 gene variation on extent of coronary atherosclerosis and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2130-7.
57. Terashima M, Akita H, Kanazawa K, et al. Stromelysin promoter 5A/6A polymorphism is associated with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99:2717-9.
58. Liu PY, Chen JH, Li YH, Wu HL, Shi GY. Synergistic effect of stromelysin-1 (matrix metalloproteinase-3) promoter 5A/6A polymorphism with smoking on the onset of young acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2003;90:132-9.
59. Humphries SE, Martin S, Cooper J, Miller G. Interaction between smoking and the stromelysin-1 (MMP3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men. *Ann Hum Genet*. 2002;66:343-52.
60. Liu PY, Li YH, Tsai WC, et al. Stromelysin-1 promoter 5A/6A polymorphism is an independent genetic prognostic risk factor and interacts with smoking cessation after index premature myocardial infarction. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1998-2005.
61. Zhou X, Huang J, Chen J, Su S, Chen R, Gu D. Haplotype analysis of the matrix metalloproteinase 3 gene and myocardial infarction in a Chinese Han population. The Beijing atherosclerosis study. *Thromb Haemost*. 2004;92:867-73.
62. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med*. 2002;347:1916-23.
63. Nojiri T, Morita H, Imai Y, et al. Genetic variations of matrix metalloproteinase-1 and -3 promoter regions and their associations with susceptibility to myocardial infarction in Japanese. *Int J Cardiol*. 2003;92:181-6.
64. Kukačka J, Průša R, Kotaška K, Pelouch V. Matrix metalloproteinases and their function in myocardium. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2005;149:225-36.
65. Quantin B, Murphy G, Breathnach R. Pump-1 cDNA codes for a protein with characteristics similar to those of classical collagenase family members. *Biochemistry*. 1989;28:5327-34.
66. Jörnsjö S, Whatling C, Walter DH, Zeiher AM, Hamsten A, Eriksson P. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-7 promoter activity is associated with coronary artery luminal dimensions among hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1834-9.
67. Dozier S, Escobar GP, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase (MMP)-7 activates MMP-8 but not MMP-13. *Med Chem*. 2006;2:523-6.
68. Halpert I, Sires UI, Roby JD, et al. Matrilysin is expressed by lipid-laden macrophages at sites of potential rupture in atherosclerotic lesions and localizes to areas of versican deposition, a proteoglycan substrate for the enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:9748-53.
69. Shi M, Liu D, Duan H, et al. Catecholamine up-regulates MMP-7 expression by activating AP-1 and STAT3 in gastric cancer. *Mol Cancer*. 2010;9:269.
70. Pendas AM, Matilla T, Estivill X, López-Otín C. The human collagenase-3 (CLG-3) gene is located on chromosome 11q22.3 clustered to other members of the matrix metalloproteinase gene family. *Genomics*. 1995;26:615-8.
71. Van Lint P, Libert C. Matrix metalloproteinase-8: cleavage can be decisive. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006;17:217-23.
72. Alfakry H, Sinisalo J, Paju S, et al. The association of serum neutrophil markers and acute coronary syndrome. *Scand J Immunol*. 2012;76:181-7.
73. Pussinen PJ, Sarna S, Puolakkainen M, Ohlin H, Sorsa T, Pesonen E. The balance of serum matrix metalloproteinase-8 and its tissue inhibitor in acute coronary syndrome and its recurrence. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):362-8.
74. Pradhan-Palikhe P, Pussinen PJ, Vikatmaa P, et al. Single nucleotide polymorphism -799C/T in matrix metalloproteinase-8 promoter region in arterial disease. *Innate Immun*. 2012;18:511-7.
75. Wang WF, Wang F, Zhu M, et al. [Association between matrix metalloproteinase-8 -799C/T polymorphism and instability of carotid plaque]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2012;29:60-3.
76. Djurić T, Stanković A, Končar I, et al. Association of MMP-8 promoter gene polymorphisms with carotid atherosclerosis: preliminary study. *Atherosclerosis*. 2011;219:673-8.
77. Laxton RC, Hu Y, Duchene J, et al. A role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis. *Circ Res*. 2009;105:921-9.
78. Kiehl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part I: incidence and progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1484-90.

79. Kiehl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part II: vascular remodeling. Bruneck Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1491-8.
80. Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev.* 2005;85:1-31.
81. Genersch E, Hayess K, Neuenfeld Y, Haller H. Sustained ERK phosphorylation is necessary but not sufficient for MMP-9 regulation in endothelial cells: involvement of Ras-dependent and -independent pathways. *J Cell Sci.* 2000;113:4319-30.
82. Ueda L, Matsushima K. Stimulation of plasminogen activator activity and matrix metalloproteinases of human dental pulp-derived cells by tumor necrosis factor- α . *J Endod.* 2001;27:175-9.
83. Vaday GG, Schor H, Rahat MA, Lahat N, Lider O. Transforming growth factor- β suppresses tumor necrosis factor α -induced matrix metalloproteinase-9 expression in monocytes. *J Leukoc Biol.* 2001;69:613-21.
84. Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. Association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation.* 1995;91:2125-31.
85. Noji Y, Kajinami K, Kawashiri MA, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in premature coronary atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med.* 2001;39:380-4.
86. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:372.
87. Tayebjee MH, Lip GY, Tan KT, Patel JV, Hughes EA, MacFadyen RJ. Plasma matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and CD40 ligand levels in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005;96:339-45.
88. Marx N, Froehlich J, Siam L, et al. Antidiabetic PPAR γ -activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:283-8.
89. Zhang B, Ye S, Herrmann SM, et al. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1999;99:1788-94.
90. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation.* 2003;107:1579-85.
91. Zhi H, Wang H, Ren L, et al. Functional polymorphisms of matrix metalloproteinase-9 and risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Mol Biol Rep.* 2010;37:13-20.
92. Saeedi M, Vaisi-Raygani A, Khaghani S, et al. Matrix metalloproteinase-9 functional promoter polymorphism 1562C>T increased risk of early-onset coronary artery disease. *Mol Biol Rep.* 2012;39:555-62.
93. Shapiro SD, Kobayashi DK, Ley TJ. Cloning and characterization of a unique elastolytic metalloproteinase produced by human alveolar macrophages. *J Biol Chem.* 1993;268:23824-9.
94. Belaouaj A, Shipley JM, Kobayashi DK, et al. Human macrophage metalloelastase: genomic organization, chromosomal location, gene linkage, and tissue-specific expression. *J Biol Chem.* 1995;270:14568-75.
95. Chandler S, Cossins J, Lury J, Wells G. Macrophage metalloelastase degrades matrix and myelin proteins and processes a tumour necrosis factor- α fusion protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;228:421-9.
96. Gronski TJ Jr, Martin RL, Kobayashi DK, et al. Hydrolysis of a broad spectrum of extracellular matrix proteins by human macrophage elastase. *J Biol Chem.* 1997;272:12189-94.
97. Rajavashisth TB, Xu XP, Jovine S, et al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques: evidence for activation by proinflammatory mediators. *Circulation.* 1999;99:3103-9.
98. Souissi IJ, Billiet L, Cuaz-Pérolin C, Slimane MN, Rouis M. Matrix metalloproteinase-12 gene regulation by a PPAR α agonist in human monocyte-derived macrophages. *Exp Cell Res.* 2008;314:3405-14.
99. Jormsjö S, Ye S, Moritz J, et al. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-12 gene activity is associated with coronary artery luminal dimensions in diabetic patients with manifest coronary artery disease. *Circ Res.* 2000;86:998-1003.
100. Tardif G, Reboul P, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Ten years in the life of an enzyme: the story of the human MMP-13 (collagenase-3). *Mod Rheumatol.* 2004;14:197-204.
101. Ashworth JL, Murphy G, Rock MJ, et al. Fibrillin degradation by matrix metalloproteinases: implications for connective tissue remodelling. *Biochem J.* 1999;340:171-81.
102. Nannuru KC, Futakuchi M, Varney ML, Vincent TM, Marcusson EG, Singh RK. Matrix metalloproteinase (MMP)-13 regulates mammary tumor-induced osteolysis by activating MMP9 and transforming growth factor- β signaling at the tumor-bone interface. *Cancer Res.* 2010;70:3494-504.
103. Mitchell PG, Magna HA, Reeves LM, et al. Cloning, expression, and type II collagenolytic activity of matrix metalloproteinase-13 from human osteoarthritic cartilage. *J Clin Invest.* 1996;97:761-8.
104. Vincenti MP, Brinckerhoff CE. Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors. *Arthritis Res.* 2002;4:157-64.
105. Yoon S, Kuivaniemi H, Gatalica Z, et al. MMP13 promoter polymorphism is associated with atherosclerosis in the abdominal aorta of young black males. *Matrix Biol.* 2002;21:487-98.
106. McGill HC Jr, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation.* 2008;117:1216-27.
107. Hayashi K, Horikoshi S, Osada S, Shofuda K, Shirato I, Tomino Y. Macrophage-derived MT1-MMP and increased MMP-2 activity are associated with glomerular damage in crescentic glomerulonephritis. *J Pathol.* 2000;191:299-305.
108. Knäuper V, Will H, López-Otin C, et al. Cellular mechanisms for human procollagenase-3 (MMP-13) activation. Evidence that MT1-MMP (MMP-14) and gelatinase a (MMP-2) are able to generate active enzyme. *J Biol Chem.* 1996;271:17124-31.
109. Cao J, Kozarekar P, Pavlaki M, Chiarelli C, Bahou WF, Zucker S. Distinct roles for the catalytic and hemopexin domains of membrane type 1-matrix metalloproteinase in substrate degradation and cell migration. *J Biol Chem.* 2004;279:14129-39.
110. Miki T, Takegami Y, Okawa K, Muraguchi T, Noda M, Takahashi C. The reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) interacts with membrane type 1 matrix metalloproteinase and CD13/aminopeptidase N and modulates their endocytic pathways. *J Biol Chem.* 2007;282:12341-52.
111. Ray BK, Shukla A, Turk JR, Apte SS, Ray A. Induction of the MMP-14 gene in macrophages of the atherosclerotic plaque: role of SAF-1 in the induction process. *Circ Res.* 2004;95:1082-90.
112. Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S. Matrix metalloproteinases: structures, evolution, and diversification. *FASEB J.* 1998;12:1075-95.
113. Pendás AM, Santamaría I, Alvarez MV, Pritchard M, López-Otin C. Fine physical mapping of the human matrix metalloproteinase genes clustered on chromosome 11q22.3. *Genomics.* 1996;37:266-8.
114. Ranganathan AC, Nelson KK, Rodriguez AM, et al. Manganese superoxide dismutase signals matrix metalloproteinase expression via H₂O₂ - dependent ERK1/2 activation. *J Biol Chem.* 2001;276:14264-70.
115. Ye S, Gale CR, Martyn CN. Variation in the Matrix Metalloproteinase-1 gene and risk of coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2003;24:1668-71.
116. Ye S, Ericksson P, Hamsten A, Kurkinen M, Humphries SE, Henney AM. Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin-1 promoter which results in reduced gene expression. *J Biol Chem.* 1996;272:13055-60.
117. Ye S, Whatling C, Watkins H, Henney A. Human stromelysin gene promoter activity is modulated by transcription factor ZBP-89. *FEBS Lett.* 1999;450:268-72.
118. Morgan AR, Zhang B, Tapper W, Collins A, Ye S. Haplotype analysis of the MMP-9 gene in relation to coronary artery disease. *J Mol Med.* 2003;81:321-6.
119. Pöllänen PJ, Karhunen PJ, Mikkelsen J, et al. Coronary artery complicated lesion area is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 9 gene: an autopsy study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1446-50.
120. Jones GT, Phillips VL, Harris EL, Rossaak J, van Rij AM. Functional matrix metalloproteinase-9 polymorphism (C-1562T) associated with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2003;38:1363-7.

Hiperaldosteronismo primario (HAP) por hiperplasia suprarrenal unilateral (HSU). Reporte de dos casos

Aldo Ferreira-Hermosillo, Álex Francisco Hernández-Martínez, Irma Hernández-García y Mario Molina-Ayala*

Servicio de Endocrinología y Unidad de Endocrinología Experimental, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.

Resumen

El HAP es considerado actualmente la principal causa de hipertensión arterial endocrina. Este síndrome está caracterizado por hipertensión, hipocalemia, actividad de renina plasmática (PRA) suprimida e incremento en la secreción de aldosterona. Las formas más comunes son la hiperplasia bilateral idiopática y el adenoma suprarrenal productor de aldosterona (enfermedad de Conn), y existen causas menos frecuentes como la HSU, el carcinoma suprarrenal o casos familiares de HAP. El porcentaje de pacientes con HSU como causa de HAP ha sido reportado hasta en el 2-3% de los casos; esta cifra está apoyada por lo observado por Kotsaftis, et al.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión arterial. HAP. HSU.

Abstract

Primary aldosteronism (PA) is actually the main cause of adrenal-endocrine hypertension. This syndrome is characterized by hypertension, hypokalemia, suppressed plasma renin activity, and increased aldosterone excretion. The most common causes of this syndrome are bilateral idiopathic hyperaldosteronism and aldosterone producing adenoma (Conn's syndrome) and less frequently unilateral adrenal hyperplasia, adrenal carcinoma, or familial hyperaldosteronism. Unilateral adrenal hyperplasia (UAP) constitutes 2% of the causes of PA. We present the case of two patients with UAP. (Gac Med Mex. 2013;149:668-72)

Corresponding autor: Mario Molina-Ayala, mmol_17@yahoo.com.mx

KEY WORDS: Hypertension. Primary aldosteronism. Unilateral adrenal hyperplasia.

Introducción

El HAP es considerado actualmente la principal causa de hipertensión arterial secundaria y se presenta en un 5 -13%^{1,2}. Debe sospecharse esta entidad en pacientes de la tercera a la sexta décadas de la vida con presencia de hipocalemia, hipertensión resistente a tratamiento (más de tres antihipertensivos a dosis

máximas, uno de los cuales sea diurético), hipertensión grave (cifras de tensión arterial [TA] $\geq 160/100$ mmHg) o un incidentaloma suprarrenal en pacientes que inician con descontrol hipertensivo en edades tempranas³.

Se ha reportado que hasta el 60% de los casos de HAP son ocasionados por hiperplasia bilateral idiopática, el 35% son provocados por un adenoma suprarrenal productor de aldosterona (enfermedad de Conn) y el 5% son debidos a otras causas, entre las que se incluye la HSU (2%), el carcinoma suprarrenal (< 1%) o casos familiares de HAP (< 1%)^{4,5}.

Correspondencia:

*Mario Molina-Ayala
Cuauhtémoc, 330
Col. Doctores, C.P. 06720, México, D.F.
E-mail: mmol_17@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 05-04-2013

Fecha de aceptación: 19-09-2013



Figura 1. CT de suprarrenales. Se observa una probable tumoración en la glándula suprarrenal izquierda (flecha blanca).

A continuación, se presentan dos casos de HAP con presentación clínica poco habitual, en los que se detectó hiperplasia unilateral.

Presentación de los casos

Caso clínico 1

Una mujer de 47 años de edad fue referida al Servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional Siglo XXI por hipertensión arterial sistémica (HAS), con control inadecuado y sin haberse identificado causas secundarias en valoraciones previas. Inicialmente fue tratada con metoprolol 100 mg cada 8 h, captopril 50 mg cada 8 h, amlodipino 10 mg cada 12 h e hidroclorotiazida 25 mg cada 24 h. En los estudios de laboratorio iniciales se reportó potasio plasmático de 2.8 mEq/l y sodio de 144 mEq/l; la gasometría arterial con alcalosis metabólica con pH fue de 7.49 y el bicarbonato, de 28 mEq/l.

Ante la sospecha clínica de HAP, se decidió realizar una reposición intravenosa de potasio, y en condiciones de normocalemia se cuantificó la concentración de aldosterona plasmática (PAC) en 35.1 ng/dl y la PRA en 0.5 ng/ml/h, con una relación PAC/PRA de 70. Debido

a la elevación de este parámetro ($PAC/PRA > 30$), se realizó una prueba confirmatoria con carga de solución salina (2 l de solución salina al 0.9% por bomba de infusión durante 4 h con el paciente recostado), que reportó una PAC de 23.5 ng/dl, con lo que se corroboró el diagnóstico. Al realizar estudios de imagen no se encontraron lesiones sugerentes de adenoma, por lo que se envió a muestreo de las venas suprarrenales, que reportó un gradiente negativo. Ante esta situación, se decidió el manejo conservador con espironolactona, felodipino, prazosina y sales de potasio.

A pesar de una aparente respuesta inicial favorable, la paciente reingresó tres años después con hipocalemia grave (concentración de potasio de 1.5 mEq/l), por lo que se realizó una nueva tomografía computarizada (CT), que detectó una posible lesión nodular en la glándula suprarrenal izquierda (Fig. 1). Se realizó nuevamente el muestreo de las venas suprarrenales y se detectó un gradiente de concentración de aldosterona/concentración de cortisol (A/C) lateralizado a la suprarrenal izquierda (Tabla 1). Con el resultado de esta prueba se decidió la suprarrenalectomía izquierda por vía laparoscópica. El estudio histopatológico reportó una glándula suprarrenal de $8 \times 5 \times 2$ cm, en cuyos cortes seriados se logró identificar un parénquima café naranja y nódulos de 3 y 4 mm, concluyendo hiperplasia nodular (Figs. 2A y B). La evolución posquirúrgica fue favorable, la presión arterial y las cifras de potasio se normalizaron, y se redujeron las dosis de antihipertensivos. Los niveles de aldosterona plasmática al mes descendieron a 5.4 ng/dl, con una PRA de 1.27 ng/ml/h.

Actualmente, ocho años después de la suprarrenalectomía, la paciente cursa con cifras de presión arterial normales y manejadas únicamente con losartán 50 mg vía oral (v.o.) cada 24 h.

Caso clínico 2

Hombre de 35 años de edad diagnosticado con HAS e inicialmente tratado con telmisartán 40 mg v.o. cada 24 h e hidroclorotiazida 25 mg v.o. cada 24 h,

Tabla 1. Muestreo de las venas suprarrenales con gradiente de A/C

	A/C vena suprarrenal derecha	A/C vena suprarrenal izquierda	A/C periférica (vena cava inferior)
Basal	84.4/38.4	2,465/46.3	104.03/28.4
15 min pos-ACTH	85.13/34.2	731.8/108	106.8/40.4
30 min pos-ACTH	73.94/34.7	161.84/35.2	101.4 45.9

A: concentración de aldosterona en $\mu\text{g/dl}$; C: concentración de cortisol en $\mu\text{g/dl}$; ACTH: adrenocorticotropina.

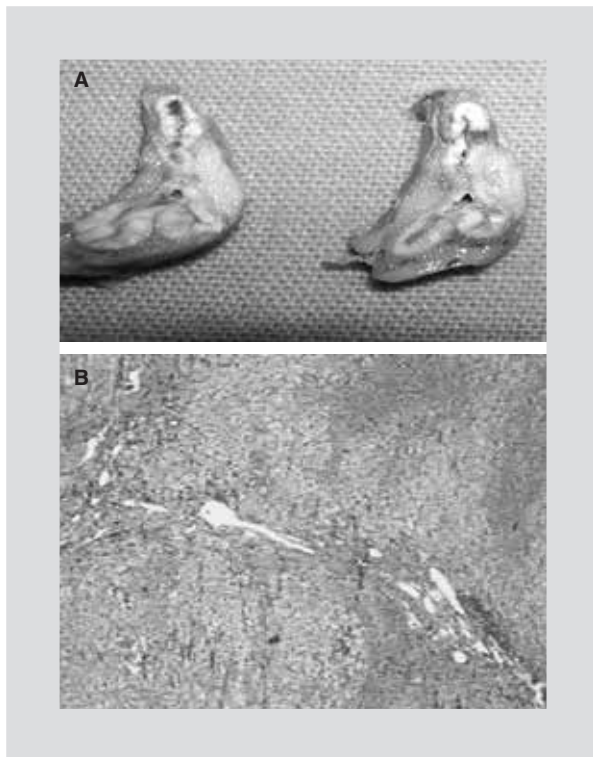


Figura 2. A: pieza quirúrgica; se señala el aspecto micronodular de la suprarrenal. B: corte histopatológico de la pieza quirúrgica obtenida del caso 1. Se observa hiperplasia nodular.

y posteriormente losartán 50 mg v.o. cada 12 h. Inició su padecimiento cinco años antes de la valoración, con debilidad proximal en miembros pélvicos, dificultad para la deambulación y caídas desde su propia altura. Fue enviado a valoración a nuestra unidad, donde se encontró con una TA de 160/100 mmHg, una fuerza muscular de 2/4 en los miembros pélvicos y de 3/4 en los torácicos, una marcha con amplia base de sustentación y dificultad para incorporarse de la posición sentada. Los estudios de laboratorio reportaron glucosa de 94 mg/dl, creatinina de 0.58 mg/dl, urea de 36 mg/dl, Na de 148 mEq/l, K de 2.7 mEq/l, Cl de 100 mEq/l, P de 3.1 mg, Ca de 9 mg/dl, Mg de 2.7 mg/dl, con gasometría venosa con pH de 7.47 y HCO₃ de 27.7 mEq/l. Se inició una reposición con solución salina y cloruro de potasio, y el paciente presentó mejoría de la movilidad.

Debido a la elevación persistente de las cifras tensionales a pesar del manejo con diuréticos y antihipertensivos (prazosina, metoprolol y amlodipino), así como a la hipocalcemia crónica, se inició el protocolo de estudio. Se tomó el perfil hormonal, que reportó cortisol de 12.49 µg/dl (5-25 µg/dl), cortisol urinario de 70 µg/dl/24 h, T4L de 1.14 ng/dl (0.93-1.70 ng/dl) y TSH de 2.22 µU/l (0.27-4.2 µU/l). Debido a que inició con in-

suficiencia renal aguda, se sospechó hiperaldosteronismo secundario, por lo que se solicitó un USG Doppler, un gamagrama renal y una angiotomografía, que fueron normales. Finalmente se realizó una CT renal, que reportó: glándula suprarrenal izquierda con lesión nodular, de 8 × 8 mm con adenopatías retroperitoneales (Fig. 3). Ante estos hallazgos el paciente fue hospitalizado y se ajustó el tratamiento con prazosina y felodipino, y en condiciones de normocalcemia se cuantificó una PAC de 17.5 ng/dl y una PRA de 0.012 ng/ml/h, con una relación basal de 1,458. Como prueba confirmatoria se realizó una carga de solución salina (2 l de solución salina al 0.9% mediante bomba de infusión durante 4 h con el paciente recostado) y se determinó una PAC de 14.8 ng/dl, que confirmó el diagnóstico. La prueba fue positiva a pesar del uso de calcio antagonista no dihidropiridínico, que puede provocar falsos negativos. Debido a los hallazgos de la tomografía, la sospecha inicial fue de adenoma suprarrenal, por lo que no se realizó un muestreo de las venas suprarrenales. Finalmente, el paciente fue sometido a una suprarrenalectomía izquierda y, después del tratamiento quirúrgico, se suspendieron los antihipertensivos y el uso de sales de potasio. En el reporte histopatológico se describió una glándula suprarrenal de 9 × 4 × 2 cm; al ser seccionada se identificó un parénquima lobulado y opaco, con un nódulo de 0.3 cm no delimitado del resto del tejido, y se llegó a la conclusión de que se trataba de una hiperplasia nodular y difusa de la corteza suprarrenal⁶. Seis meses después del procedimiento quirúrgico, se repitieron las determinaciones de PAC y PRA, que se reportaron en 12 ng/dl y 1 ng/ml/h, respectivamente. El paciente, a los dos años de seguimiento, se encuentra clínicamente estable, sin uso de fármacos antihipertensivos.

Discusión

El abordaje diagnóstico del paciente con HAP empieza con la determinación de la relación PAC/PRA⁷, cuyo valor mayor o igual a 30 (utilizando la PAC expresada en ng/dl y la PRA expresada en ng/ml/h) o a 750 (utilizando la PAC expresada en pmol/l) tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 91%⁸. Esta prueba debe realizarse en condiciones de normocalcemia y se requiere la suspensión, al menos durante seis semanas, del tratamiento con espironolactona, eplerenona, amilorida, triamtereno y diuréticos ahorradores de potasio únicamente, sin que sea necesaria la suspensión de otros tratamientos antihipertensivos^{9,10}.

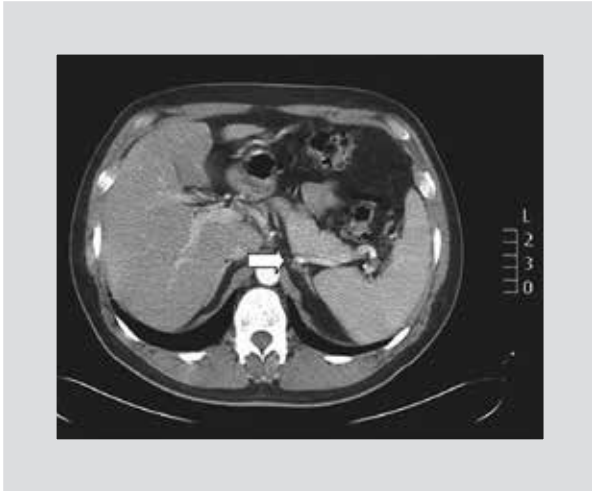


Figura 3. CT de suprarrenales del caso clínico 2. Se observa una probable tumoración en la glándula suprarrenal izquierda (flecha blanca).

Una vez realizadas las pruebas de escrutinio y en casos de alta sospecha de HAP (la relación PAC/PRA es negativa, pero el paciente tiene datos clínicos y bioquímicos altamente sugestivos de HAP), se procede a realizar las pruebas confirmatorias. La más sensible de ellas es la infusión de 2 l de solución salina al 0.9% durante 4 h con el paciente recostado por lo menos 1 h antes y durante el estudio, con la monitorización de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. En este estudio, una PAC > 10 ng/dl es altamente sugestiva del diagnóstico. Otras pruebas validadas y confirmatorias son la carga oral de sodio, la prueba de fludrocortisona y la prueba de captopril^{7,11}.

Posteriormente es necesario realizar estudios de localización; el de mayor sensibilidad y especificidad es la CT de cortes finos. Sin embargo, en casos dudosos (por ejemplo, cuando hay tumoraciones bilaterales), se requiere de muestreo de los senos venosos. Esta prueba tiene una especificidad del 100%, una sensibilidad del 95% y un riesgo de complicaciones del 2.5%^{12,13}.

La HSU constituye el 2% de los casos con HAP¹⁴. Omura, et al. reportaron una prevalencia de HSU del 0.1%¹⁵. Esta entidad es difícil de diagnosticar debido a su similitud bioquímica con el adenoma suprarrenal y a que los estudios de gabinete son poco útiles para diferenciarla¹⁶. De hecho, Katayama, et al. previamente describieron un caso de HSU en donde el diagnóstico diferencial fue histopatológico¹⁷. Esto sucedió en el segundo caso, donde inicialmente se había diagnosticado un probable adenoma suprarrenal, y fue previamente descrito en el caso presentado por Kotsaftis, et al., quienes habían identificado en la CT

una tumoración en la glándula suprarrenal izquierda, pero el reporte histopatológico definitivo fue hiperplasia nodular¹⁴. Respecto a este punto, de acuerdo con la definición histopatológica, se diagnostica HSU cuando hay hiperplasia microscópica con hiperplasia cortical nodular y adenomas cuando hay atrofia cortical o una corteza normal pero con un adenoma único¹⁸.

Aunque la hipertensión es la primera manifestación de HAP, en casos secundarios a HSU predominan la debilidad muscular grave y la hipocalcemia, tal como se observó en el segundo caso clínico^{14,19}. De hecho, de forma característica en los pacientes con miopatía se ven afectados principalmente los músculos de los miembros pélvicos y torácicos. Además, Huang, et al. observaron que la gravedad de la miopatía parece correlacionarse con las concentraciones de potasio²⁰. En relación con esto, Goh, et al. describieron una serie de pacientes con HSU que presentaban un potasio sérico de 2.8 mmol/l (rango: 1.4-3.9 mmol/l) como primera manifestación del HAP²¹. En este mismo estudio, todos los pacientes con HSU eran hipertensos y la media de edad fue de 49 años (rangos intercuartílicos [RI]: 10-62 años).

En el caso 1, inicialmente se detectó y confirmó HAP, y, debido a que no se encontraron en los estudios iniciales imágenes sugestivas de adenoma, se decidió realizar un muestreo venoso, que resultó ser negativo, es decir, con una relación A/C no mayor de 3 entre ambas suprarrenales y mayor de 1 en comparación con la sangre al nivel de la vena cava inferior^{22,23}. Sin embargo, debido a que reingresó con hipocalcemia, a pesar del tratamiento, se repitió la prueba, que resultó positiva para lateralización del lado izquierdo. Desconocemos si en la primera ocasión el resultado negativo se debió a una mala canalización de la vena suprarrenal, ya que no se contó con la relación inicial de cortisol.

Tenemos que considerar que ambos casos fueron inicialmente diagnosticados como adenoma productor de aldosterona; sin embargo, el reporte histopatológico definitivo reportó hiperplasia suprarrenal nodular, una causa rara de HAP con mecanismo fisiopatológico desconocido. Algunos autores, de hecho, consideran que esta enfermedad es un estado intermedio entre el adenoma productor de aldosterona y la hiperplasia suprarrenal idiopática. El tratamiento de esta enfermedad es quirúrgico y requiere una monitorización cuidadosa de las cifras de potasio ante el hipoaldosteronismo subsecuente durante al menos cuatro semanas. A pesar de que se ha descrito que la hipertensión arterial se resuelve en un periodo de entre una y tres semanas, los pacientes con hiperplasia unilateral parecen responder rápidamente al tratamiento quirúrgico.

Conclusiones

La HSU es una presentación rara de aldosteronismo primario, con una prevalencia reportada, según las diferentes series, de entre el 0.1 y el 2%. Su presentación clínica y bioquímica es similar a la del adenoma productor de aldosterona, y es una condición corregible por cirugía. Debe sospecharse su diagnóstico en pacientes con características clínicas y bioquímicas altamente sugestivas, cuando no se logra definir claramente una imagen sugestiva de adenoma suprarrenal en la CT. En estos casos, el muestreo de los senos venosos únicamente define la lateralidad de la hipersecreción de aldosterona. El diagnóstico definitivo es histopatológico.

Bibliografía

- Young WF Jr. Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology*. 2003;144(6):2208-13.
- Mattsson C, Young WF Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(4):198-208; quiz, 191 p following 230.
- Amar L, Plouin PF, Steichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:9.
- Stowasser M, Taylor PJ, Pimenta E, Ahmed AH, Gordon RD. Laboratory investigation of primary aldosteronism. *Clin Biochem Rev*. 2010;31(2):39-56.
- Enberg U, Volpe C, Hoog A, et al. Postoperative differentiation between unilateral adrenal adenoma and bilateral adrenal hyperplasia in primary aldosteronism by mRNA expression of the gene CYP11B2. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(1):73-85.
- Ferreira-Hermosillo A, Bernal-Garduño J, Hernández-García I, Molina-Ayala M. Debilidad muscular en un paciente con hipertensión arterial sistémica. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2010;18(4):194-6.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3266-81.
- Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(5):607-18.
- Cortes P, Fardella C, Oestreicher E, et al. [Excess of mineralocorticoids in essential hypertension: clinical-diagnostic approach]. *Rev Med Chil*. 2000;128(9):955-61.
- Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):1863-7.
- Tiu SC, Choi CH, Shek CC, et al. The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):72-8.
- Rossi GP, Ganzaroli C, Miotto D, et al. Dynamic testing with high-dose adrenocorticotrophic hormone does not improve lateralization of aldosterone oversecretion in primary aldosteronism patients. *J Hypertens*. 2006;24(2):371-9.
- Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics*. 2005;25 Suppl 1:S143-58.
- Kotsaftis P, Savopoulos C, Agapakis D, et al. Hypokalemia induced myopathy as first manifestation of primary hyperaldosteronism - an elderly patient with unilateral adrenal hyperplasia: a case report. *Cases J*. 2009;2:6813.
- Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res*. 2004;27(3):193-202.
- Chen SY, Shen SJ, Chou CW, Yang CY, Cheng HM. Primary aldosteronism caused by unilateral adrenal hyperplasia: rethinking the accuracy of imaging studies. *J Chin Med Assoc*. 2006;69(3):125-9.
- Katayama Y, Takata N, Tamura T, et al. A case of primary aldosteronism due to unilateral adrenal hyperplasia. *Hypertens Res*. 2005;28(4):379-84.
- Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and non-metastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 1984;8(3):163-9.
- Karagiannis A, Tziomalos K, Kakafika A, Harsoulis F, Zamboulis C. Paralysis as first manifestation of primary aldosteronism. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(9):2418-9.
- Huang YY, Hsu BR, Tsai JS. Paralytic myopathy--a leading clinical presentation for primary aldosteronism in Taiwan. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(11):4038-41.
- Goh BK, Tan YH, Chang KT, Eng PH, Yip SK, Cheng CW. Primary hyperaldosteronism secondary to unilateral adrenal hyperplasia: an unusual cause of surgically correctable hypertension. A review of 30 cases. *World J Surg*. 2007;31(1):72-9.
- Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*. 2004;136(6):1227-35.
- Doppman JL, Gill JR Jr. Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology*. 1996;198(2):309-12.

Carcinoma epidermoide orofaríngeo metastásico en ganglios linfáticos cervicales asociado a los subtipos 16 y 45 del virus del papiloma humano (VPH). Estudio clínico, morfológico y molecular de dos casos

Danny Soria-Céspedes^{1*}, Guadalupe Canchola Aguilar¹, César Octavio Lara-Torres¹, Juan Felipe Sánchez-Marle², Roberto Enrique Hernández-Peña² y Carlos Ortiz-Hidalgo^{1,3}

¹Departamento de Patología, Centro Médico ABC (The American British Cowdray Medical Center), México, D.F.; ²Departamento de Cirugía, Centro Médico ABC (The American British Cowdray Medical Center), México, D.F.; ³Departamento de Biología Celular y Tisular, Universidad Panamericana, México, D.F.

Resumen

El carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH ha sido identificado como una entidad diferente dentro de los carcinomas de cabeza y cuello. A diferencia de los carcinomas asociados con alcohol y/o tabaco, este subtipo se presenta a menor edad, en ausencia de factores de riesgo, se relaciona con hábitos sexuales orales, tiene predilección por las amígdalas palatinas y la base de la lengua (amígdalas linguales), tiene diferenciación basaloide y linfoepitelial, y exhibe mayor grado de radiosensibilidad y mejor sobrevida. Se informan dos casos de carcinoma epidermoide poco diferenciado metastásico en ganglios linfáticos que fueron positivos mediante inmunohistoquímica a p16, con identificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del VPH-16 y 45.

PALABRAS CLAVE: VPH. Carcinoma epidermoide orofaríngeo. Metástasis ganglionar cervical.

Abstract

Human papillomavirus (HPV)-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma has been identified as a distinct entity within squamous cell carcinoma of the head and neck. In contrast to carcinomas associated with alcohol and/or tobacco, this subtype occurs at younger age, with frequent absence of classic risk factors, correlation with oral sexual habits, strong predilection for the palatal tonsils and the base of the tongue (lingual tonsils), basaloid or lymphoepithelial differentiation, higher degree of radiosensitivity, and overall better survival. We report two cases of lymph node, metastatic, poorly differentiated squamous cell carcinoma that were positive by immunohistochemistry for p16 with detection of HPV-16 and HPV-45 by PCR. (Gac Med Mex. 2013;149:673-9)

Corresponding author: Danny Soria Céspedes, drsoriac@abchospital.com

KEY WORDS: HPV. Oropharyngeal squamous cell carcinoma. Cervical lymph node metastases.

Introducción

El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello representa, a nivel mundial, la sexta causa más común de cáncer, con una incidencia anual de 400,000 casos¹⁻³. En México constituye el 5% de todas las neoplasias^{4,5}. La

mayor parte son atribuidos al abuso de alcohol y/o tabaco; sin embargo, en los últimos años se ha reconocido la relación entre la infección por VPH de alto riesgo y el carcinoma orofaríngeo, considerando este grupo de tumores como un subtipo diferente con características clínicas, morfológicas, moleculares y terapéuticas propias⁶⁻⁸.

Los carcinomas orofaríngeos VPH positivos, a diferencia de los carcinomas orofaríngeos VPH negativos, se manifiestan a menor edad, no presentan asociación

Correspondencia:

*Danny Soria Céspedes

Sur, 136 #116

Col. Las Américas, Del. Álvaro Obregón, C.P. 01120, México, D.F.

E-mail: drsoriac@abchospital.com

Fecha de recepción: 17-08-2013

Fecha de aceptación: 19-09-2013

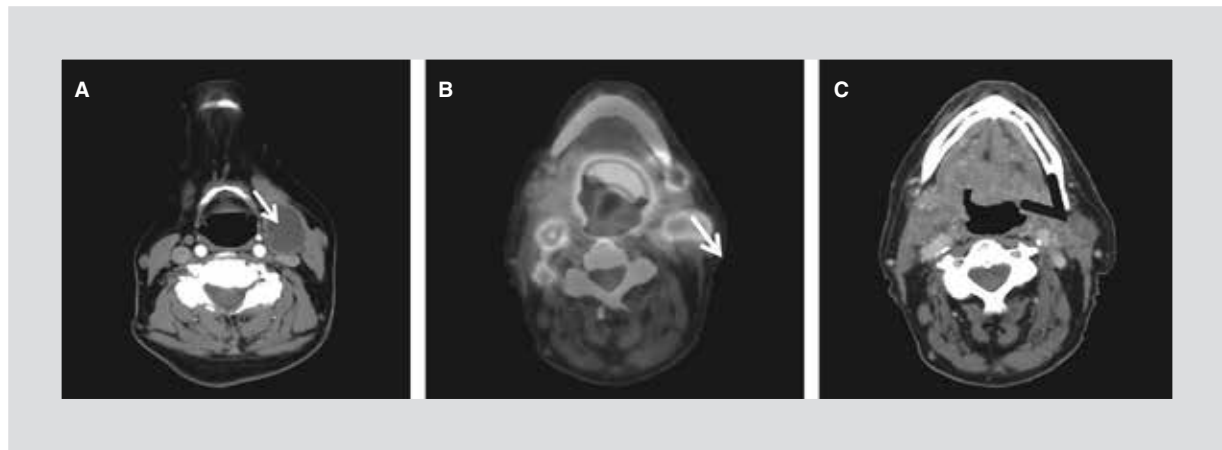


Figura 1. Paciente 1. **A:** tomografía axial computarizada que muestra una lesión cervical izquierda hipodensa y con pared adelgazada. Paciente 2. **B:** PET-CT con imagen de fusión con una lesión en la orofaringe que se extiende desde el borde posterior de la base de la lengua hacia el piso de la boca. **C:** adenopatías cervicales bilaterales con zonas hipodensas sugerentes de necrosis.

con alcohol y tabaco, se relacionan con hábitos sexuales orales, tienen predilección por las amígdalas palatinas y la base de la lengua (amígdalas linguales), morfológicamente son poco diferenciados con patrón basaloide o de tipo linfopitelial, son más radiosensibles y tienen una mejor sobrevida global¹⁻³.

El subtipo de VPH más frecuente en este grupo de carcinomas es el 16, que representa el 84-90% de todos los casos y actúa a través de las oncoproteínas E6 y E7^{1-3,9,10}. La oncoproteína E6 acelera la degradación de la p53, con la subsecuente inestabilidad genómica. La oncoproteína E7 se une a la proteína del gen de retinoblastoma, lo que permite la liberación del factor de transcripción E2F, que induce sobreexpresión de p16 en las células epiteliales infectadas. Debido a este mecanismo la expresión inmunohistoquímica de la p16 es de utilidad para el diagnóstico de este subtipo de carcinomas^{1,11}.

En este estudio presentamos dos casos de carcinoma orofaríngeo con metástasis ganglionar; uno de ellos se manifestó como metástasis quística y posteriormente se identificó como carcinoma epidermoide en la amígdala izquierda. Ambos casos fueron positivos mediante inmunohistoquímica a p16, y a través de la PCR se detectó infección por VPH de alto riesgo, subtipos 16 y 45.

Descripción de los casos

Caso 1

Mujer de 61 años sin antecedentes de importancia, cuyo padecimiento actual se inició dos meses antes del diagnóstico con faringoamigdalitis y odinofagia,

que fue tratada con antibióticos y antiinflamatorios sin respuesta favorable. Posteriormente presentó aumento de volumen de la región inframandibular izquierda, motivo por el cual se realizó una tomografía axial computarizada, en la que se encontró un aumento del volumen del hemicuello izquierdo secundario a lesión ovoide, hipodensa, sin reforzamiento ante la administración de material de contraste y con pared adelgazada, con posibilidades diagnósticas de adenopatía con componente necrótico *versus* quiste de segunda hendidura branquial (Fig. 1). Se realizó una resección de la lesión quística que fue enviada a estudio transoperatorio; medía 4.6 × 3.5 × 1 cm, presentaba una superficie externa lisa y una superficie interna granular e irregular de color café-rosa. El diagnóstico transoperatorio fue de carcinoma poco diferenciado quístico metastásico. Debido al diagnóstico emitido se exploraron de manera intencionada las amígdalas palatinas: la izquierda presentó irregularidad y mayor consistencia que la derecha, por lo que se realizó una amigdalectomía izquierda, que fue enviada a estudio transoperatorio. La pieza quirúrgica medía 3.4 × 2.5 × 1.5 cm, pesaba 5.9 g, tenía una superficie externa irregular y de color café-amarillo. La superficie de corte fue granular, con un área sólida que afectaba una zona de 1.6 cm. El diagnóstico transoperatorio fue de carcinoma epidermoide poco diferenciado de amígdala izquierda. En el estudio microscópico de los cortes definitivos se identificó un carcinoma epidermoide poco diferenciado, de aspecto basaloide, con células de citoplasma eosinófilo, de núcleos irregulares, pleomórficos, hiper cromáticos, con nucléolos ocasionales, mitosis atípicas dispersas y zonas de necrosis (Fig. 2).

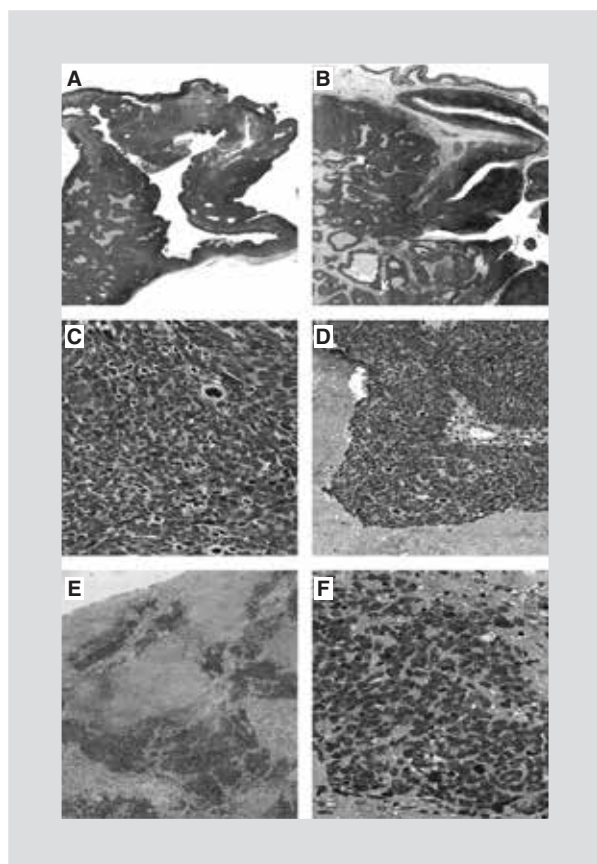


Figura 2. Paciente 1. **A:** fotomicrografía del ganglio linfático con metástasis quística de carcinoma epidermoide poco diferenciado (H y E, 10×). **B:** fotomicrografía de la amígdala palatina que presenta, hacia el lado izquierdo, carcinoma epidermoide poco diferenciado y tejido amigdalino residual a la derecha (H y E, 10×). **C y D:** carcinoma epidermoide poco diferenciado con características basaloides con mitosis atípicas y zonas de necrosis (H y E, 100× y 400×). Paciente 2. **E-F:** ganglio linfático con carcinoma epidermoide poco diferenciado metastásico, con extensas zonas de necrosis (H y E, 10× y 400×).

Mediante inmunohistoquímica las células neoplásicas resultaron positivas de manera intensa y difusa a la queratina AE1-3, a bcl-2, a p16 y a p63 (Fig. 3). Debido a la positividad especialmente de la p16, se realizó PCR para detección y tipificación de VPH, que resultó positiva 4+ (infección grave) por virus de alto riesgo 16 (Fig. 4). La paciente recibió tratamiento basado en quimioterapia (cisplatino 80 mg/m²) y radioterapia, y a los cuatro meses no se detectó recurrencia.

Caso 2

Hombre de 73 años con antecedente de tabaquismo de 50 años de evolución, cuyo padecimiento actual se inició varios meses antes con disfagia, disfonía y disnea, con presencia de lesión neoplásica en la orofaringe. Se realizó una tomografía por emisión de positrones con

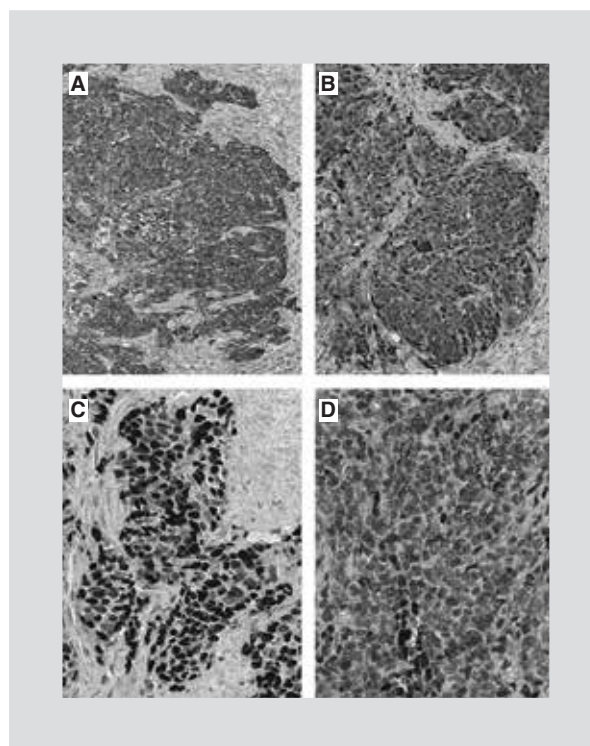


Figura 3. Inmunohistoquímica de ambos casos; las células son positivas a queratina AE1-3 (**A**), p16 (**B**), p63 (**C**) y bcl-2 (**D**).

tomografía computarizada (PET-CT) en la cual se observó una lesión en la orofaringe que se extendía del borde posterior de la base de la lengua hacia el piso de la boca, de bordes irregulares, sin disminución de la vía aérea, con *standardized uptake values* (SUV) máximo de 16.3. Además, se detectaron múltiples adenopatías cervicales bilaterales en los niveles I, II, III y IV, con zonas hipodensas sugerentes de necrosis (Fig. 1). Se realizó una biopsia de uno de los ganglios cervicales de mayor tamaño, que fue enviada a estudio transoperatorio, donde se diagnosticó como carcinoma poco diferenciado con extensas zonas de necrosis. En los cortes definitivos se identificó un carcinoma poco diferenciado, con patrón sólido, con células de citoplasma escaso y eosinófilo, de núcleos pleomórficos, hipercromáticos, con nucléolos ocasionales, mitosis atípicas dispersas y extensas zonas de necrosis (Fig. 2). Las células neoplásicas fueron positivas, mediante inmunohistoquímica, a la queratina AE1-3, bcl-2, p16 y p63 (Fig. 3). Debido a las características morfológicas y de inmunohistoquímica, se realizó una PCR para detección y tipificación de VPH, que resultó positiva 3+ (infección moderada) por virus de alto riesgo 45 (Fig. 4). El paciente fue tratado con traqueostomía y gastrostomía; posteriormente se perdió para el seguimiento.

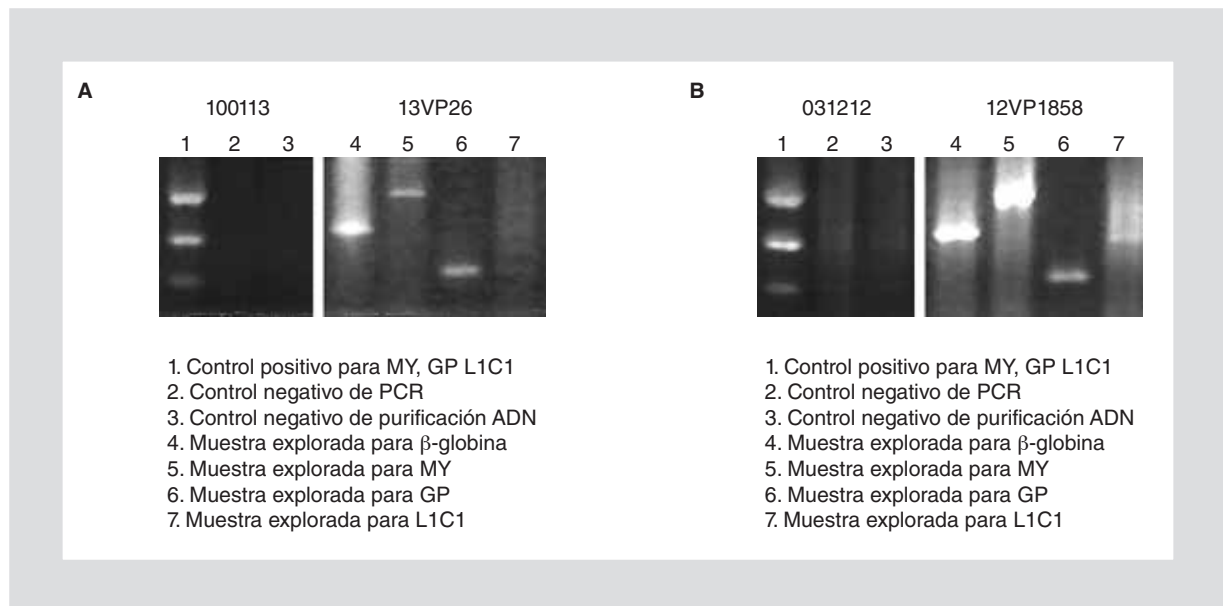


Figura 4. PCR con tres juegos de oligos universales con método de tipificación por secuenciación con resultado positivo para VPH 16 (paciente 1 [A]) y 45 (paciente 2 [B]).

Discusión

Más del 5% de los carcinomas escamosos/epidermoides son producidos por una infección del VPH; entre ellos se encuentran el carcinoma cervicouterino, los carcinomas anogenitales (vagina, vulva, pene y ano) y un grupo de neoplasias de cabeza y cuello que corresponden a los carcinomas orofaríngeos, que afectan casi exclusivamente a las amígdalas palatinas y la base de la lengua (amígdalas linguales)¹¹. Este grupo de tumores representa un subtipo diferente a los carcinomas de la cavidad oral VPH negativos, asociados a tabaquismo y alcoholismo, ya que tienen características clínicas, morfológicas, moleculares, pronósticas y terapéuticas propias (Tabla 1)^{1,6,7,12,13}.

Los primeros investigadores que detectaron la presencia del VPH en carcinomas de la cavidad oral a través de hibridación con *Southern blot* fueron Löning, et al., en 1985, seguidos de Brandsma y Abramson^{14,15}. Estos tipos de carcinomas inicialmente son pequeños; sin embargo, se asocian con un alto índice de metástasis ganglionar cervical en el momento del diagnóstico (65-93%), que en la mayor parte de los casos corresponden a ganglios de gran tamaño con cambios quísticos, que si están compuestos por carcinoma bien diferenciado, pueden confundirse con quistes branquiales^{1,3,8}. Cuando el carcinoma aparece primero como metástasis ganglionar cervical, el tumor primario generalmente se encuentra localizado en la amígdala lingual o palatina, como

describieron originalmente Micheau, et al., del Instituto Gustave Roussy de Francia¹⁶. En un estudio realizado en el año 2008 por Goldenberg, et al. se observó que en el 85% de las metástasis quísticas en ganglios linfáticos de cabeza y cuello el tumor primario estaba localizado en las amígdalas palatinas o linguales, y el 84% de estos pacientes fueron positivos para VPH¹². Zengel, et al. realizaron la detección mediante la PCR del VPH en 26 pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos cervicales sin conocer inicialmente el sitio primario; posteriormente se detectó que este estaba localizado en las amígdalas palatinas y en la base de la lengua¹. El 81% de estos casos tuvieron sobreexpresión de p16, con detección molecular de VPH de alto riesgo en el 83% de los casos de carcinoma que afectó a las amígdalas y en el 79% de los casos de carcinomas localizados en la base de la lengua. Los subtipos más comunes fueron el 16 (18 casos), el 33 (2 casos) y el 58 (1 caso)¹.

En un estudio realizado en México por Gallegos-Hernández, et al. se vio que, de un universo de 118 pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, el 42.37% tuvieron infección por VPH detectada mediante la PCR, el 70% de los cuales estuvo relacionado con virus de alto riesgo 16. Dieciocho casos de esta serie se localizaron en la orofaringe, y en seis se identificó infección por VPH de alto riesgo⁴.

Por otra parte, hay distintos estudios que efectuaron detección de VPH en amígdalas mediante PCR en pacientes sin carcinoma orofaríngeo. Ernster, et al.

Tabla 1. Características clínicas e histopatológicas en el carcinoma orofaríngeo VPH positivo y el carcinoma orofaríngeo VPH negativo

Carcinoma orofaríngeo VPH positivo	Carcinoma orofaríngeo VPH negativo
Edad más temprana	Mayores de 55 años
Sin historia de tabaquismo	Historia de consumo de alcohol y/o tabaco
Hábitos sexuales de alto riesgo	Con o sin hábitos sexuales de alto riesgo
Sin mutación de TP53	Mutación de TP53
Morfología de carcinoma poco diferenciado: basaloide y linfoepitelial	Carcinoma epidermoide convencional, bien o moderadamente diferenciado
Zonas de necrosis	Puede presentar zonas de necrosis o no
Ganglios linfáticos con metástasis quísticas	Ganglios linfáticos con metástasis sólidas
Mejor respuesta al tratamiento	Peor respuesta al tratamiento
Mejor pronóstico y mayor tiempo de sobrevida	Peor pronóstico y menor tiempo de sobrevida

utilizaron la PCR para VPH-16 y 18 en 226 pacientes, y en ninguno se identificó genoma viral⁹. Syrjänen recopiló datos de varios estudios y detectó un total de 8.5% de amígdalas sin carcinoma con infección por VPH¹⁷. Sisk, et al. informaron de una incidencia del 2% de infección por VPH en amígdalas con inflamación crónica y Chen, et al. reportaron una incidencia del 6.3%^{18,19}. Sin embargo, el riesgo absoluto de carcinoma orofaríngeo en pacientes con infección por VPH es desconocido; los estudios descritos señalan que deben existir cofactores para poder generar carcinoma^{2,11}.

El mecanismo de infección del VPH se inicia con el contacto obligatorio con las células de la capa basal, que puede verse facilitado por las características estructurales de la porción basal del epitelio críptico amigdalino²⁰. El genoma viral codifica dos proteínas reguladoras (E1 y E2), tres oncoproteínas (E5, E6 y E7) y dos proteínas estructurales de la cápside (L1 y L2)^{1,2,9}. El ciclo de vida del VPH es complejo; en la infección temprana el ADN viral se presenta como forma episomal con un número de copias bajo en la capa basal del epitelio. El ADN viral es amplificado y rodeado por cápside solo en células epiteliales que han terminado su diferenciación^{2,21}. Datos recientes indican que el establecimiento de la infección inicial está fuertemente ligado a la progresión del ciclo celular en la fase de mitosis, específicamente en la fase temprana de la profase^{2,21}. La oncoproteína E5 juega un papel importante durante la etapa temprana de infección al unirse al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), al receptor β del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR- β) y al receptor del factor

estimulante de colonias-1 (CSF-1) para promover la proliferación celular^{2,22}. Sin embargo, de manera habitual, la secuencia que codifica la oncoproteína E5 se pierde durante la integración al genoma, pero se piensa que E5 no es necesaria para la carcinogénesis final; este papel lo cumplen las oncoproteínas E6 y E7².

La oncoproteína E6 forma un complejo con la proteína asociada a E6 a través de una ligasa ubiquitina E3, con ubiquitinación de la p53, que induce la degradación acelerada de esta proteína supresora tumoral, con pérdida de la regulación de los puntos de control G1/S y G2/M, generando inestabilidad genómica^{2,23}. La oncoproteína E7 se une al complejo ligasa ubiquitina cullina 2, y produce la ubiquitinación de la proteína del gen de retinoblastoma (pRb), que induce su degradación con pérdida de control de la fase G1/S. En ausencia de pRb la familia de los factores de transcripción E2F se libera y se produce la transcripción de genes de la fase S, dando lugar a la proliferación celular^{2,24}.

Estudios recientes señalan que no solamente las oncoproteínas E6 y E7 se limitan a unirse a la p53 y pRb, sino que existen otras moléculas a las que se unen con efectos complementarios en la carcinogénesis². Por ejemplo, la E7 se une a las proteínas p107, p130, a los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina p21 y p27 que inducen proliferación descontrolada. La E6 incrementa la actividad de la telomerasa que genera inmortalización celular y además se une a proteínas antiapoptóticas como Bak².

A pesar de todos los mecanismos en los que están implicadas las oncoproteínas E6 y E7, se considera que su expresión no es suficiente en el proceso de la

carcinogénesis y que se requieren otros factores, hasta el momento no conocidos, para generar carcinoma².

Desde el punto de vista morfológico, los carcinomas asociados a VPH son generalmente carcinomas poco diferenciados con patrón basaloide y linfoepitelial, lo que apoyaría aún más el origen en el epitelio de las criptas amigdalinas. Mediante inmunohistoquímica, uno de los marcadores que son útiles en el diagnóstico y sospecha de infección por VPH de alto riesgo es la p16, que refleja el efecto de la oncoproteína E7; por ello se recomienda el uso de este anticuerpo en casos de carcinoma epidermoide metastásico en ganglios linfáticos, como marcador de detección de infección de VPH, acompañado de estudios moleculares^{2,3}.

Los dos casos aquí presentados mostraron la localización habitual de este subtipo de carcinomas: el primero en la amígdala palatina y el segundo en la base de la lengua. El primer caso se manifestó con crecimiento ganglionar y, mediante estudios de imagenología, se identificó una lesión de aspecto quístico con diagnósticos diferenciales que incluían ganglio linfático con zonas de necrosis o quiste branquial. En el segundo caso, el paciente presentó una lesión que afectaba a la base de lengua, con crecimiento de ganglios linfáticos cervicales, sin cambios quísticos, pero con extensas zonas de necrosis.

Morfológicamente ambos resultaron carcinomas epidermoides poco diferenciados con células de núcleos hiper cromáticos con mitosis atípicas dispersas. Mediante inmunohistoquímica mostraron positividad a marcadores epiteliales/epidermoides (queratina AE1-3 y p63, respectivamente). Además, un dato característico fue la expresión intensa y difusa tanto nuclear como citoplasmática de la p16, que refleja el mecanismo de acción de la oncoproteína E7. De igual manera, el bcl-2, que es una proteína antiapoptótica, resultó positivo, intenso y difuso en las células neoplásicas. Debido a las características morfológicas y de inmunohistoquímica, se realizó una búsqueda de la infección por VPH mediante la PCR, que en ambos casos resultó positiva para virus de alto riesgo (16 y 45).

Debido a la evidencia descrita en los distintos estudios, se demuestra una asociación clara entre la infección del VPH de alto riesgo y el carcinoma orofaríngeo. Por este motivo, en este punto surge el concepto de la prevención primaria y/o secundaria. Kreimer y Chaturvedi analizaron este aspecto y llegaron a la conclusión de que un tamizaje con estudio citológico de la orofaringe no es útil como método de detección de lesiones preneoplásicas y que la eficacia de la vacuna no ha sido aún probada¹¹.

En cuanto al tratamiento y sobrevida de los pacientes con infección por VPH, Fakhry, et al. realizaron un estudio prospectivo en 96 pacientes en estadio III o IV de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, y el 40% presentaron infección por VPH y recibieron dos ciclos de inducción de quimioterapia con paclitaxel intravenoso y carboplatino, seguidos de paclitaxel intravenoso semanal y radioterapia estándar fraccionada. En comparación con los casos VPH negativos, los pacientes con VPH positivos tuvieron una mayor tasa de respuesta tanto con la inducción con quimioterapia (82 vs 55%) como con el tratamiento posterior con quimio y radioterapia (84 vs 57%). Después de un seguimiento de 39 meses, los pacientes VPH positivos tuvieron mayor sobrevida global en comparación con el grupo VPH negativo (95 vs 62%)²⁵. Un estudio retrospectivo realizado por Sedaghat, et al. demostró que pacientes con carcinoma de cabeza y cuello e infección por VPH tienen mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia y radioterapia, en relación con el control local de la enfermedad y mayor sobrevida global y libre de enfermedad²⁶. En un estudio retrospectivo realizado en 179 pacientes del Centro Nacional Siglo XXI de la Ciudad de México, Flores-de la Torre, et al. vieron que la infección por VPH en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello no tuvo valor pronóstico; sin embargo, debido a que este hecho está ampliamente demostrado en varias publicaciones, llegaron a la conclusión de que el universo de estudio debe ser mayor para obtener resultados indiscutibles²⁷.

Como conclusión, ante la presencia de carcinoma poco diferenciado metastásico en ganglios linfáticos de cabeza y cuello, especialmente si tienen cambios quísticos y zonas de necrosis, se deberá considerar la posibilidad de estar frente a este subtipo de carcinoma orofaríngeo asociado a VPH, y se deberá sugerir, como probable sitio primario, las amígdalas palatinas o la base de la lengua.

Bibliografía

1. Zengel P, Assmann G, Mollenhauer M, et al. Cancer of unknown primary originating from oropharyngeal carcinomas are strongly correlated to HPV positivity. *Virchows Arch.* 2012;461:283-90.
2. Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2009;15:6758-62.
3. McHugh JB. Association of cystic neck metastases and human papillomavirus-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:1798-803.
4. Gallegos-Hernández JF, Paredes-Hernández E, Flores-Díaz R, Minauro-Muñoz G, Apresa-García T, Hernández-Hernández DM. Virus del papiloma humano asociado con cáncer de cabeza y cuello. *Cir Cir.* 2007;75:151-5.
5. Dirección General de Epidemiología. Registro histopatológico de cáncer. México: Secretaría de Salud; 2002.
6. Tachezy R, Klozar J, Saláková M, et al. HPV and other risk factors of oral cavity/ oropharyngeal cancer in the Czech Republic. *Oral Diseases.* 2005;11:181-5.

7. Sedaghat AR, Zhang Z, Begum S, et al. Prognostic significance of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Laryngoscope*. 2009;119:1542-9.
8. Hocking JS, Stein A, Conway EL, et al. Head and neck cancer in Australia between 1982 and 2005 show increasing incidence of potentially HPV-associated oropharyngeal cancers. *Br J Cancer*. 2011;104:886-91.
9. Ernster JA, Sciotto CG, O'Brien MM, Robinson LJ, Willson T. Prevalence of oncogenic human papillomavirus 16 and 18 in the palatine tonsils of the general adult population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135:554-7.
10. Anantharaman D, Gheit T, Waterboer T, et al. Human papillomavirus infections and upper aero-digestive tract cancers: the ARCAGE study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(8):536-45.
11. Kreimer AR, Chaturvedi AK. HPV-associated oropharyngeal cancers-are they preventable? *Cancer Prev Res*. 2011;4:1346-9.
12. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: an HPV-associated phenomenon. *Head Neck*. 2008;30:898-903.
13. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human Papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29:4294-301.
14. Löning T, Ikenberg H, Becker J, et al. Analysis of oral papillomas, leukoplakias, and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. *J Invest Dermatol*. 1985;84:417-20.
15. Brandsma JL, Abramson AL. Association of papillomavirus with cancers of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;115:621-5.
16. Micheau C, Cachin Y, Caillou B. Cystic metastases in the neck revealing occult carcinoma of the tonsil. A report of six cases. *Cancer*. 1974;33:228-33.
17. Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol*. 2004;57:449-55.
18. Sisk J, Schweinfurth JM, Wang XT, Chong K. Presence of human papillomavirus DNA in tonsillectomy specimens. *Laryngoscope*. 2006;116:1372-4.
19. Chen R, Cehr P, Waterboer T, et al. Presence of DNA of human papillomavirus 16 but no other types in tumor-free tonsillar tissue. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1408-10.
20. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:467-75.
21. Pyeon D, Pearce SM, Lank SM, Ahlquist P, Lambert PF. Establishment of human papilloma virus infection requires cell cycle progression. *PLoS Pathog*. 2009;5:e1000318.
22. Hwang ES, Nottoli T, Dimaio D. The HPV16 E5 protein: expression, detection, and stable complex formation with transmembrane proteins in COS cells. *Virology*. 1995;211:227-33.
23. Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell*. 1990;63:1129-36.
24. Huh K, Zhou X, Hayakawa H, et al. Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein associates with the cullin 2 ubiquitin ligase complex, which contributes to degradation of the retinoblastoma tumor suppressor. *J Virol*. 2007;81:9737-47.
25. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:261-9.
26. Sedaghat AR, Zhang Z, Begum S, et al. Prognostic significance of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Laryngoscope*. 2009;119:1542-9.
27. Flores-de la Torre C, Hernández-Hernández DM, Gallegos- Hernández JF. El virus de papiloma huma como factor pronóstico en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. *Cir Cir*. 2010;78:221-8.

Gerontología molecular: hacia un envejecimiento saludable

Jorge Iván Castillo-Quan* y Kerri J. Kinghorn

*Institute of Healthy Ageing and Research Department of Genetics, Evolution and Environment, University College London, Londres, Reino Unido;
Department of Molecular Neuroscience, Institute of Neurology, University College London, Londres, Reino Unido*

Resumen

*El estudio del envejecimiento ha estado relegado durante mucho tiempo a enfoques estadísticos, psicológicos y socioeconómicos. Hoy el envejecimiento es una de las áreas de estudio biológico más atractivas y prósperas. Este cambio se dio cuando manipulaciones de un solo gen mostraron que el envejecimiento es un proceso biológico dinámico y, sobre todo, plástico. Hoy en día la literatura biomédica que aborda la biología del envejecimiento reporta incesantemente cómo las manipulaciones genéticas pueden prolongar la vida de organismos unicelulares como la levadura e invertebrados como el gusano *C. elegans* y la mosca *Drosophila*. Algunas de estas intervenciones han sido comprobadas en mamíferos, lo cual sugiere que los procesos encontrados en organismos invertebrados son evolutivamente relevantes para los humanos.*

Las manipulaciones más exitosas están ligadas a vías de señalización responsables de la detención de nutrientes, lo cual sugiere que podrían constituir los mecanismos moleculares mediante los cuales la restricción dietética (RD) ejerce su amplio espectro de beneficios. La validación de estas intervenciones en humanos será compleja, por lo que los biogerontólogos han optado por escanear el genoma de centenarios (personas de 100 años o más) en busca de aquellas variantes o genes que contribuyen a su longevidad y envejecimiento saludable.

PALABRAS CLAVE: Autofagia. Blanco de rapamicina (target of rapamycin [TOR]). Centenarios. Cabeza de horquilla (FOXO). Envejecimiento. Insulina. Traducción.

Abstract

*For many years aging research was confined to statistics, psychology, and socioeconomic aspects of old age. However, today the study of aging is one of the most attractive and prosperous fields in biology. This change followed on from observations that single gene mutations can modulate the aging process, demonstrating the dynamic and plastic nature of the pathways involved. The field of aging is continually being fuelled by the discovery of new genes and pathways that extend lifespan when manipulated in organisms ranging from unicellular yeast to the more complex round worm *C. elegans* and the fruit fly *Drosophila melanogaster*. Such interventions have also been successful in mammals, proving the principle that discoveries in invertebrates can be evolutionarily relevant to humans.*

The most successful and evolutionary conserved interventions are those related to nutrient sensing pathways, the effector pathways upon which dietary restriction operates to promote health and longevity. To validate the existence of genes that modify the aging process in humans, biogerontologists have opted for a genome-wide approach to studying centenarians, those fortunate to live beyond 100 years of age. By studying these individuals, they hope to unravel the genetic signatures that promote healthy ageing and long life. (Gac Med Mex. 2013;149:680-5)

Corresponding autor: Jorge Iván Castillo-Quan, ji.castillo-quan.09@ucl.ac.uk

KEY WORDS: Ageing. Autophagy. Centenarian. Forkhead Box O (FOXO). Insulin. Target of rapamycin (TOR). Translation.

Correspondencia:

*Jorge Iván Castillo-Quan
Darwin Building, Gower Street
London WC1E 6BT, United Kingdom
E-mail: ji.castillo-quan.09@ucl.ac.uk

Fecha de recepción: 29-05-2013

Fecha de aceptación: 07-11-2013

Introducción

Poco más de siete billones de personas habitan el mundo. Según la Organización de las Naciones Unidas (ONU), actualmente existen 800 millones de personas adultas mayores (≥ 65 años), y se espera que para el año 2050 este número aumente a dos billones. Se considera que el principal factor que ha favorecido estas cifras es el crecimiento sostenido de la esperanza de vida. La ONU pronostica que el mundo estará poblado por 9.3 billones de personas en 2050 y por 10.1 en el año 2100. De mayor importancia es el hecho de que el 97% de este crecimiento poblacional ocurrirá, según se estima, en las regiones menos desarrolladas del mundo, y el 38%, en los países con alto índice de pobreza. Hay indicadores que apuntan a que un gran número de recién nacidos en países industrializados después del año 2000 celebrarán los 100 años de vida¹. En México el número de personas mayores de 60 años va en aumento. En 2020 una octava parte de la población, poco más de 15 millones de mexicanos, serán adultos mayores, y para 2050 este número se duplicará y uno de cada cuatro mexicanos se ubicará en este grupo de edad².

Este aumento de la esperanza de vida está directamente relacionado con el incremento de las enfermedades asociadas al envejecimiento, como la diabetes, la enfermedad de Alzheimer, el cáncer y la enfermedad de Parkinson. El mayor factor de riesgo y común denominador de estas enfermedades es el envejecimiento^{3,4}. Se considera que el entendimiento de la biología del envejecimiento ayudará notablemente a dilucidar la patogenia y tratamiento de estas enfermedades⁵. Sin embargo, primero será necesario determinar los mecanismos moleculares del proceso de envejecimiento.

¿Qué causa el envejecimiento? La respuesta a esta pregunta ha generado varias teorías que pretenden explicar el origen biológico y evolutivo de este proceso. Las tres principales son la teoría de la pleiotropía antagónica (genes benéficos durante el desarrollo se vuelven perjudiciales posteriormente en la vejez), la teoría del soma desechable (el gasto energético del organismo se deposita en la reproducción o el mantenimiento de las células somáticas) y la teoría del daño oxidativo y los radicales libres. Ninguna de estas teorías explica necesariamente el envejecimiento de forma contundente, y lo más probable es que sea una mezcla de ellas la que se aproxime a la realidad. La teoría de los radicales libres y el estrés oxidativo es la que ha recibido más atención. Esta teoría supone que la

acumulación del daño causado por la respiración oxidativa y la producción, y acumulación, de radicales libres determinan el envejecimiento. El soporte científico de esta teoría se funda en observaciones fortuitas que han determinado que la sobreexpresión de enzimas antioxidantes (o la administración de agentes antioxidantes) puede prolongar la vida de diversos organismos⁶. Sin embargo, algunos reportes también han mostrado que esta prolongación de la vida puede existir sin reducción de daño molecular, lo cual desliga el envejecimiento de la acumulación de daño oxidativo⁷. Por otra parte, una teoría emergente es la de la hiperfunción, que sostiene que programas útiles durante la etapa de desarrollo continúan su curso aun cuando su función no es necesaria, lo cual favorece el envejecimiento y las enfermedades asociadas. Por ejemplo, los programas de crecimiento celular necesarios durante el desarrollo continúan operando (se usa la analogía del grifo de agua programado para llenar la tina; este programa es necesario cuando la tina está vacía, pero si no existe un programa para detenerlo, el agua continuará llenando la tina hasta desbordarla), lo cual causa crecimiento (hiperplasia y cáncer) y acumulación de biomasa (obesidad, dislipidemia y aterosclerosis) o de proteínas mal conformadas (neurodegeneración por proteinopatía)^{6,8}. Esta teoría explica por qué la disminución de las vías de señalización responsables del crecimiento tiene efectos favorables para el envejecimiento saludable.

En esta breve revisión abordaremos principalmente los mecanismos moleculares del envejecimiento que se consideran conservados en evolución, es decir, aquellos que han demostrado tener un efecto tanto en organismos invertebrados como en mamíferos. Es importante destacar que los mecanismos que se mencionarán han demostrado consistentemente tener efectos para prolongar el tiempo de vida (fundamental en biología del envejecimiento) y mejorar varios fenotipos asociados al envejecimiento (y no solamente afectar parámetros de enfermedad), por lo que son considerados verdaderos mecanismos de la biología del envejecimiento.

Nutrición y envejecimiento

La intervención más efectiva para lograr un envejecimiento saludable es la RD, que consiste en la disminución de la ingesta de alimentos sin causar malnutrición. La RD ha sido comprobada evolutivamente, ya que distintos protocolos pueden prolongar la vida de organismos unicelulares como la levadura o de mamíferos e incluso primates. Los beneficios en seres humanos se

han documentado en distintos parámetros metabólicos y bioquímicos^{5,9}. Sin embargo, no se han realizado estudios experimentales prospectivos controlados. Una de las dificultades de la RD es la adherencia. Históricamente las medidas dietéticas han formado parte de la terapia no farmacológica de varias enfermedades, mostrando que su aplicabilidad y significancia clínica son menores que las de las medidas farmacológicas.

Se han propuesto varios mecanismos moleculares para explicar los efectos de la RD, incluidas la estimulación de ciertos factores de transcripción que regulan la síntesis de genes encargados de la detoxificación y mediadores de la respuesta a factores estresantes (como la respuesta a la hipoxia o la biogénesis de las mitocondrias), la reducción de la síntesis de proteínas (alterando directa o indirectamente la maquinaria de traducción) y la estimulación de las maquinarias encargadas del metabolismo de proteínas (proteosoma y autofagia), entre otros. Sin embargo, todos estos mecanismos convergen en las vías de señalización que regulan el crecimiento y detectan el estado nutricional de la célula^{6,9}.

Vía de señalización de la insulina/factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor* [IGF-1])

Los primeros estudios que demostraron la plasticidad del proceso de envejecimiento se condujeron en el gusano *Caenorhabditis elegans*¹⁰ y determinaron que las mutaciones que inactivan las proteínas de la vía de señalización de insulina/similar a insulina (*insulin/insulin-like signaling* [IIS]; «similar a insulina» se refiere a la señalización mediada por los IGF) alargaban la vida de *C. elegans*^{9,10}. Más tarde, estudios en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* determinaron que los efectos observados en *C. elegans* estaban conservados en evolución¹¹. Los estudios en estos organismos invertebrados iniciaron la era moderna de la biología del envejecimiento, pero su aplicabilidad en mamíferos aún aguardaba confirmación y despertaba grandes especulaciones. La inactivación del receptor de insulina en mamíferos está directamente relacionada con la presencia de diabetes *mellitus*. Sin embargo, esta misma intervención en *C. elegans* o *Drosophila*, o la ausencia del único sustrato de receptor de insulina (*insulin receptor substrate* [IRS]) en *Drosophila* prolongan la vida saludable de estos organismos. En mamíferos, existe mayor diversificación en la vía de señalización IIS; los mamíferos contamos, por ejemplo, con más de un IRS, y, aun cuando esta diversificación no es completamente entendida, los estudios *knock-out*

(KO) han determinado la variabilidad de efectos. Los ratones KO para IRS1 no desarrollan diabetes, pero los ratones KO para IRS2 sí. Al realizar estudios de longevidad, se ha documentado que los ratones KO para IRS1 tienen una vida prolongada, al contrario que los ratones KO para IRS2, que, además de desarrollar diabetes, muestran una reducción del tiempo de vida. Importantemente, los ratones que viven durante más tiempo muestran un aumento de los parámetros de salud, y no una mera prolongación del tiempo de vida decrepita al final de esta¹². Estos estudios demuestran que los efectos prolongados de la reducción de la vía de señalización de insulina están evolutivamente conservados, pero en los mamíferos la inactivación debe ser selectiva a componentes específicos. Esta selectividad es también real a nivel de tejidos. Los ratones KO del receptor de insulina específicamente en el tejido adiposo blanco son resistentes a la obesidad y la diabetes, y viven durante más tiempo¹³. Esto es contrario a otros tejidos como el cerebro o el hígado, que desarrollan una enfermedad similar a Alzheimer o alteraciones glucometabólicas, respectivamente.

Los IGF activan, al igual que la vía de la insulina, la fosoinositol-3-cinasa¹⁴. En invertebrados solo existe una vía de señalización; por ejemplo, en *Drosophila* solo existe un receptor (el de insulina, para los ocho ligandos similares a insulina que funcionarían como insulina e IGF) que lleva a cabo todas las funciones metabólicas, de crecimiento, etc.^{9,15}. Por ello, no resulta sorprendente que los ratones que carecen del receptor específico para IGF sean pequeños y tengan un periodo de vida prolongado (extensión que varía entre el 30 y el 65%), en comparación con los controles. Aún se desconoce el porqué de estos efectos en longevidad, pero actualmente se considera que la clave podría estar en el amplio espectro de beneficios que acompañan al prolongado tiempo de vida. Los ratones con alteraciones en la señalización por la IGF1 muestran niveles reducidos de insulina, así como mayor sensibilidad a ella, adiponectina circulante elevada y mayor oxidación- β de ácidos grasos. Esto hace que estos ratones sean resistentes a alteraciones metabólicas como la diabetes y la obesidad, aun cuando tienen mayor acumulación de grasa subcutánea. Por ello, entender los mecanismos que llevan a la prolongación de la vida y la protección contra enfermedades asociadas a la edad es una prioridad de este campo^{14,16}.

Un blanco que se considera prominente para el efecto de la reducción de IIS es la activación del factor de transcripción FOXO. Elegantes experimentos de epistasia en *C. elegans* y *Drosophila* han demostrado

que el factor de transcripción FOXO (en humanos FOXO3) es directamente responsable^{9,10}. FOXO es inactivado en respuesta a insulina, y la regulación a la baja de la vía de señalización permite la activación de FOXO, que trasloca al núcleo e inicia la transcripción de los genes blanco, que son los potenciales responsables del efecto prolongevidad. En *Drosophila* la expresión de una versión dominante negativa del receptor de insulina prolonga significativamente la vida de las moscas, pero cuando este experimento se realiza en moscas que carecen de FOXO, el efecto de longevidad es abolido¹⁷. Estos experimentos indican que la inactivación de la vía de señalización de insulina requiere del factor de transcripción FOXO. Aún más, la sola sobreexpresión de FOXO en el intestino y el tejido adiposo de las moscas es capaz de prolongar la vida¹⁸. Es importante destacar que los efectos de la sobreexpresión de FOXO no han sido documentados en mamíferos; sin embargo, FOXO3 se ha reportado como un factor genético asociado a vejez extrema.

TOR: regulación de traducción y autofagia

Adicional a la vía de señalización IIS que responde principalmente a carbohidratos, la vía de señalización que responde a aminoácidos es el TOR. En varios organismos se ha documentado que, más que los carbohidratos, las proteínas y en específicos los aminoácidos son la limitante principal para la longevidad⁶. El TOR es activado por aminoácidos; mutaciones que inactivan su señalización prolongan la vida saludable de la levadura, los gusanos, las moscas y, más recientemente, los ratones^{9,19,20}.

El TOR regula directamente diversos procesos, pero específicamente la traducción y autofagia. La disponibilidad de aminoácidos estimula la traducción de proteínas e inhibe la autofagia; por lo tanto, cuando el TOR es inhibido, la traducción disminuye y la autofagia es activada, principalmente como fuente de aporte nutricional¹⁹. Aún no se entiende cómo la inhibición de la traducción conduce a la prolongación del tiempo de vida, pero las manipulaciones directas de la maquinaria de traducción pueden prolongar la vida de la levadura y de *C. elegans*⁶. Por otro lado, la estimulación genética de autofagia en *Drosophila* puede prolongar la vida, aun cuando se desconoce el mecanismo molecular²¹. En *C. elegans* se ha mostrado que los beneficios de la RD pueden ser abolidos si se inhibe la autofagia²².

Uno de los mayores atractivos de la inactivación del TOR es que existe un fármaco que puede inhibir sus funciones, lo cual representa un gran beneficio para el uso humano. Rapamicina es un fármaco aprobado para consumo humano como inmunomodulador en el

trasplante renal¹⁹. Adicionalmente, cuando este fármaco es administrado a ratones controles, el tiempo de vida se prolonga incluso si el tratamiento empieza en la vida adulta avanzada²³. Las investigaciones en *Drosophila* han documentado que rapamicina también prolonga el tiempo de vida de las moscas y protege contra el prooxidante paraquat y el estrés por inanición. Este estudio reportó que los dos mecanismos necesarios para estos efectos son la estimulación de la autofagia y la reducción de la traducción²⁴. Estos resultados demuestran, en primera instancia, que las intervenciones genéticas para inhibir el TOR pueden prolongar la vida de diversos organismos, lo cual establece que estos mecanismos están conservados evolutivamente. Adicionalmente, estos efectos pueden ser recapitulados mediante la inhibición farmacológica con rapamicina.

Promesas y mecanismos no conservados en evolución

La teoría que explica que el envejecimiento se origina por la acumulación de radicales libres y estrés oxidativo está siendo abandonada paulatinamente, mientras las investigaciones reportan que se pueden desligar uno de otro^{6,8}. Los estudios recientes están evidenciando que cierto nivel de estrés oxidativo es no solamente necesario, sino también beneficioso para prolongar el tiempo de vida. Esto se ha llamado «hormesis», ya que se refiere a un efecto bifásico o adaptativo por el que concentraciones bajas de ciertas moléculas tienen efectos positivos (mayor longevidad), mientras que al incrementar la dosis estas se vuelven deletéreas. Se cree que es un mecanismo conservado en evolución, ya que se ha correlacionado con el incremento del tiempo de vida incluso en ratones longevos⁶.

Al contrario que esta teoría, que ha carecido de fundamentos biológicos sólidos, el papel de las sirtuinas y el resveratrol gozó durante mucho tiempo de una notoriedad intocable en reportes de revistas del más alto impacto. Las sirtuinas son enzimas encargadas de la desacetilación Nicotinamida Adenina Dinucleótido-dependiente de histonas, con lo que afectan la expresión de ciertos genes²⁵. Los estudios en la levadura fueron los primeros que mostraron que la sobreexpresión de sirtuinas prolongaba el tiempo de vida; en el año 2001 estos resultados fueron replicados en *C. elegans* y, más tarde, en *Drosophila*. Aun cuando el efecto nunca ha sido demostrado en mamíferos, los estudios en invertebrados han sido suficientes para generar toda una nueva área de investigación. El campo de las sirtuinas infiltró totalmente los medios masivos de

comunicación cuando se reportó que el resveratrol, uno de los ingredientes activos del vino tinto, activaba directamente las sirtuinas y prolongaba el tiempo de vida. Muchos consideraron que las sirtuinas eran el elixir de la eterna juventud, pero su papel en el envejecimiento se está debatiendo. Un estudio multicéntrico en *C. elegans* y *Drosophila* demostró que los efectos reportados en estudios previos eran artefactos experimentales, e incluso aislaron una mutación que segregaba con el efecto de longevidad²⁶. Debido a la falta de estudios en mamíferos que demuestren los efectos de longevidad (y no de rescate ante enfermedades como la obesidad y el cáncer), el papel de las sirtuinas aún necesita ser esclarecido.

Otro campo que no goza de conservación en evolución en el estudio del envejecimiento (debido principalmente a que no puede ser estudiado en *Drosophila*) es el papel de los télómeros y la telomerasa. Desde que los télómeros y la telomerasa fueron descubiertos, su potencial como terapia antienvjecimiento ha sido constantemente debatido, aun cuando la disminución de los télómeros y la reducción de la actividad de la telomerasa se han asociado con fenotipos de envejecimiento. Esto se debe a que los incrementos de la actividad de la telomerasa se asocian con el cáncer. Estas especulaciones han sido resueltas por investigadores españoles que han sobreexpresado la transcriptasa reversa de la telomerasa y han mostrado que el tiempo de vida de los ratones puede ser incrementado incluso si el tratamiento es realizado de manera tardía (a los dos años de edad). De mayor importancia han sido los amplios efectos de salud, como mayor sensibilidad a la insulina, reducción de la osteoporosis y otros marcadores de envejecimiento, sin incrementar la incidencia de cáncer²⁷.

Los procesos que promueven el envejecimiento pueden ser manipulados a múltiples niveles. Ya hemos puesto de manifiesto que las alteraciones ambientales (en especial la RD) y las manipulaciones genéticas y farmacológicas pueden promover el tiempo de vida en diversos organismos. Debido a que estas intervenciones no solamente extienden el tiempo de vida, sino que también alargan el tiempo de vida saludable e incluso previenen la incidencia de enfermedades asociadas al envejecimiento, las repercusiones de estos hallazgos para la salud humana prometen ser inigualables. Por ello es relativamente entendible la atención que los reportes derivados de la investigación de la biología del envejecimiento reciben en los medios masivos de comunicación. Sin embargo, es importante destacar que, aun cuando estos reportes sean publicados en revistas de alto impacto, la replicación y validación de resultados

es importante, en especial cuando las observaciones se realizan en modelos invertebrados. Siempre será necesario comprobar la conservación de los efectos prolongados en evolución. Nuevos procesos moleculares están siendo descritos continuamente. Uno de los más interesantes es la regulación de la expresión genética a través de micro-ARN²⁸. Interesantemente, el mecanismo propuesto por el que la sobreexpresión de un micro-ARN (miR-34) promueve longevidad en *Drosophila* es mediante la regulación a la baja de programas responsables del desarrollo, lo cual apoya la teoría de la hiperfunción previamente mencionada. Será importante determinar el papel de los micro-ARN en el envejecimiento de modelos mamíferos, y consecuentemente en humanos.

Estudios del genoma completo de centenarios

La relevancia de los impresionantes hallazgos en invertebrados solo puede ser evaluada por los ojos de la evolución. Es extremadamente complicado obtener en humanos las demostraciones experimentales que soporten el papel de la señalización de la insulina y el TOR. Sin embargo, cada vez hay más gente extremadamente longeva (centenarios son personas mayores de 100 años) que conserva íntegra la mayoría de sus capacidades funcionales y, en muchos casos, libre de enfermedad mayor. Una estrategia para entender cómo estas personas llegan a estas edades y, en un buen porcentaje, libres de enfermedad es mediante estudios de asociación del genoma completo para determinar cuáles son las variantes genéticas que podrían estar contribuyendo a esta protección. Se considera que el 25% del envejecimiento cuenta con un componente genético, y estos estudios están determinando qué variantes genéticas son las responsables^{29,30}. Una variante que se ha asociado con el síndrome de fragilidad es la $\epsilon 4$ del gen de la apolipoproteína (apoE)³⁰. Este gen es uno de los factores de riesgo genético más importantes para la enfermedad de Alzheimer y la cardiovascular³. También han sido replicadas en varios estudios variantes en el gen *FOXO3A*; como ya se ha mencionado anteriormente, este es el factor de transcripción regulado por la vía de señalización de insulina. Otros factores importantes en el metabolismo del colesterol también se han reportado incrementados en centenarios³⁰. Aun cuando la relevancia de estos factores genéticos requiere mayor validación (tanto replicación a nivel epidemiológico como determinación de su relevancia biológica), parecen apuntar que, en efecto, existe una firma genética en centenarios que los hace diferentes al resto de la

población. Esto es relevante debido a que en muchos casos los centenarios no son buenos promotores de estilos de vida saludable (muchos fuman, no realizan ejercicio ni siguen dietas balanceadas).

Los investigadores involucrados en los estudios de asociación del genoma completo están avanzando hacia el uso de nuevas tecnologías genómicas. Ahora las investigaciones se dirigen a secuenciar totalmente el genoma de los centenarios³⁰. Se espera que esta estrategia genere más avances en la determinación de los factores genéticos que contribuyen a la longevidad y a una edad avanzada libre de enfermedad.

Conclusiones

El envejecimiento es un proceso biológico complejo y difícil de definir. Sin embargo, se caracteriza por la declinación de funciones, la acumulación de daño y la reducción de la capacidad reproductiva. Aun cuando su origen biológico o evolutivo no se entiende del todo, su estudio en modelos animales parece determinar que el daño molecular constituye más un factor adyuvante que etiológico. La teoría más novedosa propone que el envejecimiento surge como resultado de la prolongación de programas celulares útiles durante la etapa del desarrollo. La ausencia de frenos para estos programas conllevan a la hiperfunción (también puede manifestarse como atrofia en caso de programas que implican remoción, como sería el caso de la osteoporosis). Uno de los atractivos de esta teoría es que, además de ligar el envejecimiento con sus enfermedades asociadas, explica por qué las intervenciones orientadas a disminuir la señalización por vías que fomentan el crecimiento y la hipertrofia celular conllevan la prolongación de la vida de modelos animales, así como la prevención de enfermedades. La manipulación de estas vías de señalización también está ligada a la RD, la intervención ambiental más efectiva para retardar el envejecimiento y sus consecuencias.

Para determinar si las manipulaciones que han probado ser exitosas en modelos animales pueden tener consecuencias beneficiosas en humanos, los biogerontólogos han optado por escanear de manera cegada el genoma de personas centenarias. Los frutos de estas investigaciones aún están por determinarse.

Agradecimientos

Agradecemos las sugerencias de Yila de la Guardia, así como el apoyo del *Wellcome Trust* (KJK), *UCL Scholarships and UCL Institute of Healthy Ageing* (JICQ).

Bibliografía

- Bloom DE. 7 Billion and Counting. *Science*. 2011;333(6042):562-9.
- Góngora-Alfaro JL. La cafeína como un fármaco preventivo de la enfermedad de Parkinson: evidencias epidemiológicas y sustrato experimental. *Rev Neurol*. 2010;50(4):221-9.
- Castillo-Quan JI, Perez-Osorio JM. Alzheimer's disease and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms: a potential nutrigenomic approach for Mexico. *Gac Med Mex*. 2009;146(2):147-50.
- Castillo-Quan JI. Parkin' control: regulation of PGC-1 α through PARIS in Parkinson's disease. *Dis Model Mech*. 2011;4(4):427-9.
- Bourzac K. Live long and prosper? *Nature*. 2012;492:S18-20.
- Gems D, Partridge L. Genetics of longevity in model organisms: debates and paradigm shifts. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:621-44.
- Doonan R, McElwee JJ, Matthijssens F, et al. Against the oxidative damage theory of aging: superoxide dismutases protect against oxidative stress but have little or no effect on life span in *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev*. 2008;22(23):3236-41.
- Gems D, De la Guardia Y. Alternative Perspectives on Aging in *Caenorhabditis elegans*: Reactive Oxygen Species or Hyperfunction? *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(3):321-9.
- Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science*. 2010;328(5976):321-6.
- Kenyon C. The first long-lived mutants: discovery of the insulin/IGF-1 pathway for ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366(1561):9-16.
- Clancy DJ, Gems D, Harshman LG, et al. Extension of life-span by loss of CHICO, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein. *Science*. 2001;292(5514):104-6.
- Selman C, Lingard S, Choudhury AI, et al. Evidence for lifespan extension and delayed age-related biomarkers in insulin receptor substrate 1 null mice. *FASEB J*. 2008;22(3):807-18.
- Blüher M, Kahn BB, Kahn CR. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science*. 2003;299(5606):572-4.
- Bartke A, Sun LY, Longo V. Somatotrophic signaling: trade-offs between growth, reproductive development, and longevity. *Physiol Rev*. 2013;93(2):571-98.
- Partridge L, Alic N, Bjedov I, Piper MDW. Ageing in *Drosophila*: the role of the insulin/Igf and TOR signalling network. *Exp Gerontol*. 2011;46(5):376-81.
- Bartke A, Westbrook R. Metabolic characteristics of long-lived mice. *Front Genet*. 2012;3:288.
- Slack C, Giannakou ME, Foley A, Goss M, Partridge L. dFOXO-independent effects of reduced insulin-like signaling in *Drosophila*. *Aging Cell*. 2011;10:735-48.
- Giannakou ME, Goss M, Jünger MA, Hafen E, Leevers SJ, Partridge L. Long-lived *Drosophila* with overexpressed dFOXO in adult fat body. *Science*. 2004;305(5682):361.
- Bjedov I, Partridge L. A longer and healthier life with TOR down-regulation: genetics and drugs. *Biochem Soc Trans*. 2011;39(2):460-5.
- Lamming DW, Ye L, Katajisto P, et al. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science*. 2012;335(6076):1638-43.
- Simonsen A, Cumming RC, Brech A, Isakson P, Schubert DR, Finley KD. Promoting basal levels of autophagy in the nervous system enhances longevity and oxidant resistance in adult *Drosophila*. *Autophagy*. 2008;4(2):176-84.
- Hansen M, Chandra A, Mitic LL, Onken B, Driscoll M, Kenyon C. A role for autophagy in the extension of lifespan by dietary restriction in *C. elegans*. *PLoS Genet*. 2008;4(2):e24.
- Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*. 2009;460(7253):392-5.
- Bjedov I, Toivonen JM, Kerr F, et al. Mechanisms of life span extension by rapamycin in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *Cell Metab*. 2010;11(1):35-46.
- Lombard DB, Pletcher SD, Canto C, Auwerx J. Longevity hits a roadblock. *Nature*. 2011;477:410-1.
- Burnett C, Valentini S, Cabreiro F, et al. Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in *C. elegans* and *Drosophila*. *Nature*. 2011;477(7365):482-5.
- Bernardes de Jesus B, Vera E, Schneeberger K, et al. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med*. 2012;4(8):691-704.
- Liu N, Landreh M, Cao K, et al. The microRNA miR-34 modulates ageing and neurodegeneration in *Drosophila*. *Nature*. 2012;482(7386):519-23.
- Barzilai N, Guarente L, Kirkwood TBL, Partridge L, Rando TA, Slagboom PE. The place of genetics in ageing research. *Nat Rev Genet*. 2012;13(8):589-94.
- Eisenstein M. Great expectations. *Nature*. 2012;492:S6-8.

Análisis Constitucional de la Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998, Para el Manejo Integral de la Obesidad¹

José Ramón Cossío Díaz*

Ministro de la Suprema Corte de Justicia de la Nación y profesor de Derecho en el ITAM, Suprema Corte de Justicia de la Nación, México, D.F.

Resumen

La Primera Sala de la Suprema Corte de Justicia de la Nación resolvió, por mayoría de cuatro votos, un amparo en el que había que dilucidar si ciertos artículos de la Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998, Para el Manejo Integral de la Obesidad resultaban o no violatorios de derechos humanos. En la sentencia aprobada por la mayoría se concluye que las restricciones son contrarias a la libertad prescriptiva o terapéutica, la cual, a su juicio, es parte esencial del derecho al trabajo. El ministro Cossío Díaz votó en contra y emitió un voto particular en el cual estimó que, en primer lugar, la libertad prescriptiva no es parte esencial del referido derecho, sino que funge como criterio orientador de la profesión médica. En segundo lugar, señala que el derecho al trabajo no es absoluto, toda vez que admite ciertos límites, siempre y cuando sean válidos constitucionalmente. Por ello, para determinar si son constitucionalmente válidos los requisitos que establece la Norma Oficial Mexicana (NOM), se debió haber solicitado la opinión de expertos, para poder justificar la introducción de aquéllos en la NOM. Finalmente, manifestó que el estudio debió de ponderar el derecho al trabajo con el de la salud del paciente, toda vez que este último es el que se pretendió tutelar con la NOM impugnada.

PALABRAS CLAVE: Obesidad. NOM. Libertad de trabajo.

Abstract

The First Chamber of the Mexican Supreme Court of Justice decided, by a majority of four votes, on a case where it had to be evaluated if some articles of a Mexican Official Norm (NOM) on obesity violated human rights. The majority in the chamber concluded that the restrictions went against Medics' prescribing or therapeutic rights, and therefore their freedom to work. Justice Cossío Díaz voted against the judgment and wrote a separate opinion where he holds, first of all, that the prescribing right works as a guideline for the medical profession and is not an essential element of the freedom to work. Secondly, he points out that the freedom to work is not an absolute right, for it has certain limits permitted by the Constitution. Consequently, experts' opinions should have been consulted for them to be able to determine if the NOM's requirements were in accordance with the Constitution. Finally, he considers that the judgment should have introduced a balancing test between freedom to work and the patient's health rights, since this last-mentioned right was what the NOM intended to protect. (Gac Med Mex. 2013;149:686-90)

Corresponding author: José Ramón Cossío Díaz, jramoncd@mail.scjn.gob.mx

KEY WORDS: Obesity. Mexican Official Norm. Freedom to work.

Correspondencia:

*José Ramón Cossío Díaz²

Suprema Corte de Justicia de la Nación

Pino Suárez, 2

Col. Centro, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06065, México, D.F.

E-mail: jramoncd@mail.scjn.gob.mx

La Primera Sala de la Suprema Corte de Justicia de la Nación, en sesión celebrada el 7 de diciembre de 2011, resolvió por mayoría de cuatro votos el amparo directo en revisión 2357/2010, en el que, entre otras cuestiones, había que dilucidar si los artículos 7.2.1 y 7.2.2 de la NOM-174-SSA1-1998, Para el Manejo Integral de la Obesidad resultaban o no violatorios de derechos humanos de la parte quejosa.

De acuerdo con los artículos invocados, el manejo médico de la obesidad comprende, además de otros tratamientos, el quirúrgico, el cual estará indicado exclusivamente en los individuos adultos con obesidad severa e índice de masa corporal mayor de 40, o mayor de 35 asociado a comorbilidad importante, y cuyo origen en ambos casos no sea puramente de tipo endocrino, debiendo existir el antecedente de tratamiento médico integral reciente, durante más de 18 meses sin éxito, salvo las ocasiones cuyo riesgo de muerte justifique el no haber tenido tratamiento previo. Lo anterior, sumado a que la indicación de tratamiento quirúrgico de la obesidad deberá ser resultado de la decisión de un equipo de salud multidisciplinario conformado, en su caso, por cirujano, anestesiólogo, nutriólogo, endocrinólogo, cardiólogo y psicólogo, indicación que deberá quedar asentada en una nota médica³.

Antes de pasar al análisis de lo resuelto por la mayoría de los ministros integrantes de la Primera Sala y a exponer las razones de mi disenso, me gustaría precisar algunos antecedentes relevantes del caso.

Antecedentes

Un paciente promovió un juicio ordinario civil en contra de un médico, a través del cual manifestó no estar conforme con el tratamiento quirúrgico de obesidad que se le practicó. El juez de primera instancia que conoció el asunto determinó que el médico había incurrido en un hecho ilícito al practicar el procedimiento quirúrgico sin haber agotado los estudios médicos exigidos y sin el consentimiento informado del paciente. Por tanto, resolvió que el profesional de la salud había incurrido en mala práctica médica por actuar en contravención de la NOM Para el Manejo Integral de la Obesidad y lo condenó al pago de los daños causados.

Inconforme con la anterior resolución, el médico promovió recurso de apelación. La Sala Civil que conoció el asunto determinó que los agravios eran infundados y confirmó la sentencia impugnada. En contra de este fallo, el quejoso presentó demanda de amparo directo. El Tribunal Colegiado resolvió amparar al médico

quejoso para el efecto de que se dejara insubsistente la sentencia reclamada y, en su lugar, dictara otra en la que diera respuesta de manera fundada y motivada a la totalidad de los agravios hechos valer por el quejoso.

En contra de la anterior determinación, el médico presentó recurso de revisión argumentando que los artículos de la NOM que le fueron aplicados eran violatorios de sus derechos fundamentales. Estos argumentos fueron los que se analizaron en el fallo de la Primera Sala de la Suprema Corte de Justicia de la Nación.

Postura de la mayoría

En la sentencia aprobada con los votos de la mayoría se concluye que dichas disposiciones sí son violatorias de los derechos del quejoso, en virtud de que vulneran lo que llaman «la libertad de prescripción de los médicos». En la resolución se determina que la libertad prescriptiva es un principio científico y ético, que tiene como finalidad orientar la práctica de la profesión médica, otorgando a los profesionales, técnicos y auxiliares de las disciplinas para la salud discrecionalidad en su actuar, siempre y cuando éste sea en beneficio del paciente y tomando en consideración las circunstancias especiales de cada caso. Por tanto, se afirma que la libertad prescriptiva forma parte del derecho al trabajo de los médicos, de manera que cualquier restricción a la misma, que no se encuentre justificada, lesiona el derecho a la libertad de trabajo de los médicos, quienes, día a día, deben tomar decisiones con base en su criterio médico.

Para llegar a la anterior determinación, en la sentencia se hizo un análisis del derecho al trabajo y del principio *pro persona* establecidos tanto en el texto constitucional como en tratados internacionales, deduciendo de dicho análisis que la libertad prescriptiva de los médicos constituye una parte esencial de la libertad del trabajo. El estudio se sustenta en diversos preceptos de la Ley General de Salud y en disposiciones reglamentarias, así como en el particular entendimiento de las doctrinas de los filósofos Michel Foucault y Karl Popper.

Para arribar a esta determinación, la mayoría se apoya en el Título Cuarto de la Ley General de Salud, denominado «Recursos Humanos para los Servicios de Salud», en el que se establecen los requisitos para la práctica de la ciencia médica, en específico, el artículo 79⁴, el cual dispone que para el ejercicio de actividades profesionales en el campo de la medicina, se requiere que los títulos profesionales o certificados de especialización hayan sido legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes.

Con base en lo anterior, en la resolución se afirma que, por el alto grado de preparación y especialización que se requiere para la práctica de la medicina, debe presuponerse que toda persona autorizada para ello es apta para su ejercicio profesional, porque, además de contar con la preparación técnico-profesional necesaria, cuenta con el criterio médico suficiente para actuar en una determinada situación. En consecuencia, para la mayoría, pensar que un médico debe actuar de la misma manera, de forma automática, en todos los casos, carece de sustento, pues cada caso médico presenta características propias, por lo que no puede existir una solución uniforme a todos los casos planteados.

Así, para los cuatro ministros que votaron a favor del proyecto, basta con que se cumpla con los requisitos para el ejercicio especializado de la cirugía que establece el artículo 272 Bis de la Ley General de Salud⁵, a saber: contar con una cédula de especialista legalmente expedida por las autoridades educativas competentes y con un certificado vigente de especialista que acredite capacidad y experiencia en la práctica de los procedimientos y técnicas correspondientes en la materia, de acuerdo con lo que llaman la *Lex artis ad hoc* de cada especialidad.

Por lo anterior, se concluye en el fallo que cualquier disposición que limite la libertad prescriptiva del médico sin una justificación suficiente debe considerarse inconstitucional, como acontece en el caso, en atención a que:

- Al regularse el tratamiento quirúrgico como de tipo «exclusivo», se atenta contra la libertad prescriptiva o terapéutica de los médicos, ya que un tratamiento como el quirúrgico no debe sustraerse indiscriminadamente y de manera generalizada para un determinado grupo de pacientes.
- El hecho de que la norma sustraiga el tratamiento quirúrgico de pacientes obesos que no cumplan con las características señaladas por la misma regla puede aumentar el riesgo médico para pacientes que, a pesar de encontrarse afectados en su salud por la condición de obesos, no podrán acceder a este tipo de tratamiento.
- La necesidad de tener un índice de masa corporal mayor de 40 o 35 también vulnera la libertad prescriptiva porque parte del supuesto de que todo caso médico es igual, cuando en realidad puede darse el caso de que un paciente no se encuentre dentro del parámetro que fija la norma y necesite una cirugía gástrica para mejorar su estado de salud.
- La condición de que la norma obligue a los médicos cirujanos a tratar al paciente durante los 18 meses

previos a la intervención quirúrgica nulifica la libertad prescriptiva del médico, pues no es función de los cirujanos tratar a sus pacientes durante largos periodos, dado que su función es intervenir quirúrgicamente.

- Ordenar que la indicación del tratamiento quirúrgico para la obesidad debe ser resultado de la decisión de un equipo multidisciplinario impone una carga excesiva para los médicos cirujanos, pues impide que practiquen su profesión hasta contar con la aprobación de cinco especialistas más.
- La omisión de especificar cómo debe tomarse la determinación colegiada, es decir, si esta debe ser unánime o basta una mayoría simple, también vulnera la libertad prescriptiva del médico y su derecho al trabajo, ya que para poder realizar una cirugía de acuerdo con una interpretación estricta de la regla solamente podrá intervenir quirúrgicamente a su paciente cuando exista una determinación unánime.
- Una limitación al derecho de libre prescripción médica no se considera necesaria en la medida en la que su establecimiento no necesariamente puede traducirse en evitar o disminuir el riesgo médico, ya que éste se encuentra presente en toda intervención quirúrgica.
- Las reglas que conforman la litis constitucional no son necesarias para salvaguardar la salud de la población ni para evitar el riesgo médico, ya que todo médico autorizado cuenta con el criterio y responsabilidad suficientes para solucionar un problema determinado.
- Las normas sujetas a análisis no son proporcionales, pues limitan la libertad prescriptiva del médico al generalizar de manera peligrosa la solución para un determinado caso, lo cual no solamente desconoce que la ciencia médica no es una ciencia exacta, sino que tampoco reconoce que cada caso representa características propias y que no puede existir una solución uniforme a todo problema médico.

Por todo lo anterior, la mayoría concluye que el grado de restricción que imponen las reglas en cuestión no se compensa con los efectos benéficos que podrían acarrear en la práctica de la medicina.

Razones del disenso

Mi disenso en contra del fallo mayoritario se fundamenta en dos razones: una metodológica y otra de fondo.

Por lo que respecta a la primera, me parece que, atendiendo al principio de mayor beneficio para el quejoso, el estudio de los agravios planteados por él debió llevarse a cabo en un orden distinto al realizado en la sentencia, ya que, de haber resultado fundados aquéllos en los que alegó que no se cumplieron los requisitos legales para la creación de la NOM por no involucrarse los hospitales privados en dicho proceso, se hubiera podido concluir que toda la NOM impugnada adolecía de vicios de inconstitucionalidad, y no sólo algunas de sus reglas.

La razón de fondo de mi disenso radica en que no comparto la premisa de la cual parte el estudio llevado a cabo en la sentencia. Como se ha adelantado, en la resolución mayoritaria se parte de la premisa de que la libertad prescriptiva de los médicos constituye un elemento esencial del derecho al trabajo⁶. En mi opinión, el hecho de que la libertad prescriptiva sea un criterio orientador de la profesión médica no le da la categoría de derecho humano, como se pretende en la resolución.

La confusión entre dicho principio científico y ético con la libertad de trabajo prevista en el artículo 5.º de la Constitución Federal⁷ ocasiona que el análisis de constitucionalidad realizado en el fallo contraste los requisitos que establece la NOM impugnada con la libertad prescriptiva de los médicos y no con el derecho al trabajo, que, como ha dicho la Suprema Corte de Justicia de la Nación, no constituye un derecho absoluto, sino que admite límites constitucionalmente válidos.

Para un mejor entendimiento, cabe recordar que los artículos 7.2.1 y 7.2.2 de la NOM impugnada contemplan cinco requisitos para estar en posibilidad de someter a un paciente al tratamiento quirúrgico de la obesidad⁸:

1. Ser individuo adulto.
2. Contar con obesidad severa e índice de masa corporal mayor de 40, o mayor de 35 asociado a comorbilidad importante.
3. Haber realizado estudios endocrinológicos que comprueben que la obesidad no se genera por padecimientos del sistema endocrino⁹.
4. Haber cumplido con un tratamiento médico integral durante más de 18 meses sin éxito, salvo los casos en que el riesgo de muerte justifique el no haber tenido tratamiento previo.
5. La indicación de tratamiento quirúrgico deberá ser resultado de la decisión de un equipo de salud multidisciplinario, conformado, en su caso, por cirujano, anestesiólogo, nutriólogo, endocrinólogo, cardiólogo y psicólogo, indicación que deberá quedar asentada en nota médica.

A mi parecer, cada uno de estos requisitos debió haberse sometido al test para analizar la validez de las restricciones a la libertad de trabajo en materia médica, establecido por esta Primera Sala en la tesis de jurisprudencia 51/2009 de rubro: «Restricciones a la libertad de trabajo. El artículo 271, segundo párrafo, de la Ley General de Salud prevé una restricción válida a la libertad de trabajo»¹⁰.

En ese criterio jurisprudencial se determinó que, teniendo en cuenta que la libertad del trabajo no es un derecho absoluto, las restricciones que se hagan a la misma deben de ser:

- Admisibles constitucionalmente. El artículo 5.º constitucional establece que las restricciones serán válidas cuando exista resolución judicial, cuando se ataquen los derechos de un tercero o por resolución gubernativa que establezca que se ofenden los derechos de la sociedad.
- Necesarias para garantizar el derecho a la salud.
- Proporcionales. El grado de restricción debe ser compensado por los efectos benéficos que trae dicha medida.

Para estar en aptitud de resolver si estos requisitos (restricciones) superaban el test antes referido, resultaba necesario que la Primera Sala se allegara de conocimiento científico aportado por expertos en la materia, mediante el cual se pudiera justificar su introducción a la NOM, para saber qué riesgos implica la intervención quirúrgica que nos ocupa, sus efectos secundarios, sus consecuencias, etc. De igual forma, la información científica aportada podría habernos permitido dilucidar si estos requisitos tenían como objetivo garantizar el derecho a la salud de los pacientes que se sometían a este tipo de tratamientos quirúrgicos, si resultan necesarios para garantizar su derecho a la salud y si son proporcionales a sus beneficios.

La falta de información científica provocó que no se realizara una valoración objetiva para determinar si los requisitos tenían como finalidad garantizar el derecho a la salud o si, por el contrario, eran una carga injustificada tanto para el profesional de la salud como para el paciente.

Es de dominio público que el sobrepeso y la obesidad son graves enfermedades que aquejan a México. En pocos años se han convertido en el principal problema de salud pública de nuestro país. Estos datos reflejan el gran número de personas que pueden padecer estas enfermedades y que se convierten en pacientes potenciales para someterse a este tipo de tratamientos quirúrgicos, siendo necesario, por tanto, que exista una regulación que garantice su derecho a

la salud. Es muy posible que el hecho de que existan normas de carácter técnico que establezcan requisitos para poder ser apto al tratamiento quirúrgico para combatir la obesidad tenga como finalidad fijar un estándar mínimo en aras de garantizar el derecho a la protección a la salud de los pacientes y reducir el riesgo de que el profesional médico que practica este tipo de tratamientos incurra en mala praxis.

Ello no implica que, tal y como sostuvo la mayoría, se tenga la idea de que todos los médicos deban actuar de la misma manera, de forma automática, sino que lo que se busca es que los pacientes tengan la certeza de que contarán con un estándar mínimo de atención y calidad médica, para no poner en riesgo su salud y garantizar cierto grado de éxito en la intervención quirúrgica, lo cual de ningún modo pierde de vista la libertad prescriptiva a la cual alude la ejecutoria.

En esta misma línea, cabe destacar como gran ausente en el análisis de fondo del asunto el derecho a la salud de los pacientes. Aun cuando en el fallo mayoritario se menciona que el referido derecho se garantiza con la preparación técnico-profesional que deben tener los médicos para poder ejercer su profesión, ello, a mi juicio, tendría que haberse acreditado con elementos fehacientes y no presuponerse dogmáticamente, como si todos los profesionales de la salud contaran con las mismas aptitudes, sin atender a su especialidad y experiencia.

Consecuentemente, desde mi perspectiva, el estudio debió incluir el derecho a la salud de los pacientes, pues es éste el que se busca proteger con la NOM impugnada. Sólo realizando dicho análisis hubiéramos estado en aptitud de valorar si las restricciones a la libertad de trabajo impuestas a los médicos por la NOM eran constitucionalmente válidas, al resultar necesarias para garantizar el derecho a la salud y proporcionales atendiendo a sus efectos benéficos.

Dicho de otro modo, las conclusiones que se hubieran obtenido de dicho estudio nos habrían servido como parámetro para el análisis de cada uno de los requisitos que se establecen en las disposiciones de la NOM impugnada.

Agradecimientos

El autor agradece a Lorena Goslinga Remírez y a Rodrigo Montes de Oca Arboleya su colaboración en la preparación de este documento.

Bibliografía

1. Extraído del voto particular formulado en el amparo directo en revisión 2357/2010.
2. Ministro de la Suprema Corte de Justicia de la Nación y profesor de Derecho en el ITAM.
3. Del manejo médico [...]
- 7.2 Del tratamiento quirúrgico
- 7.2.1 Estará indicado exclusivamente en los individuos adultos con obesidad severa e índice de masa corporal mayor de 40, o mayor de 35 asociado a comorbilidad importante y cuyo origen en ambos casos no sea puramente de tipo endocrino. Deberá existir el antecedente de tratamiento médico integral reciente, por más de 18 meses sin éxito; salvo ocasiones cuyo riesgo de muerte justifique el no haber tenido tratamiento previo.
- 7.2.2 La indicación de tratamiento quirúrgico de la obesidad deberá ser resultado de la decisión de un equipo de salud multidisciplinario conformado, en su caso, por: cirujano, anestesiólogo, nutriólogo, endocrinólogo, cardiólogo y psicólogo; esta indicación deberá estar asentada en una nota médica.
4. Artículo 79.- Para el ejercicio de actividades profesionales en el campo de la medicina, odontología, veterinaria, biología, bacteriología, enfermería, trabajo social, química, psicología, ingeniería sanitaria, nutrición, dietología, patología y sus ramas, y las demás que establezcan otras disposiciones legales aplicables, se requiere que los títulos profesionales o certificados de especialización hayan sido legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes. Para el ejercicio de actividades técnicas y auxiliares que requieran conocimientos específicos en el campo de la atención médica prehospitalaria, medicina, odontología, veterinaria, enfermería, laboratorio clínico, radiología, terapia física, terapia ocupacional, terapia del lenguaje, prótesis y órtesis, trabajo social, nutrición, citotecnología, patología, bioestadística, codificación clínica, bioterios, farmacia, saneamiento, histopatología y embalsamamiento y sus ramas, se requiere que los diplomas correspondientes hayan sido legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes.
5. Artículo 272 bis.- Para la realización de cualquier procedimiento médico quirúrgico de especialidad, los profesionales que lo ejerzan requieren de:
 - I. Cédula de especialista legalmente expedida por las autoridades educativas competentes.
 - II. Certificado vigente de especialista que acredite capacidad y experiencia en la práctica de los procedimientos y técnicas correspondientes en la materia, de acuerdo con la Lex Artis Ad Hoc de cada especialidad, expedido por el Consejo de la especialidad según corresponda, de conformidad con el artículo 81 de la presente Ley.

Los médicos especialistas podrán pertenecer a una agrupación médica, cuyas bases de organización y funcionamiento estarán a cargo de las asociaciones, sociedades, colegios o federaciones de profesionales de su especialidad; agrupaciones que se encargan de garantizar el profesionalismo y ética de los expertos en esta práctica de la medicina.

El Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas y los Consejos de Especialidades Médicas para la aplicación del presente artículo y lo dispuesto en el Título Cuarto de la presente Ley se sujetarán a las disposiciones que emita la Secretaría de Salud.
6. Páginas 42 a 58 de la sentencia citada.
7. Artículo 5.º.- A ninguna persona podrá impedirse que se dedique a la profesión, industria, comercio o trabajo que le acomode, siendo lícitos. El ejercicio de esta libertad solo podrá vedarse por determinación judicial, cuando se ataquen los derechos de tercero, o por resolución gubernativa, dictada en los términos que marque la ley, cuando se ofendan los derechos de la sociedad. Nadie puede ser privado del producto de su trabajo, sino por resolución judicial. La Ley determinará en cada Estado cuáles son las profesiones que necesitan título para su ejercicio, las condiciones que deban llenarse para obtenerlo y las autoridades que han de expedirlo.
8. En el artículo 7.2.5 se indica que las técnicas quirúrgicas autorizadas para el tratamiento de la obesidad serán de tipo restrictivo: derivación gástrica (*by-pass* gástrico), con sus variantes, gastroplastia vertical, con sus variantes, y bandaje gástrico, con sus variantes.
9. Los padecimientos de tipo endocrino pueden ser, entre otros, por diabetes o tiroides.
10. Semanario Judicial de la Federación, 9.ª, 1.ª Sala, XXIX, pág. 507.



Gaceta Médica de México

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

www.anmm.org.mx

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La revista **Gaceta Médica de México** es el Órgano Oficial de la **Academia Nacional de Medicina**. Sus espacios están abiertos a los académicos como a todo miembro de la comunidad médica que manifieste interés por utilizar este foro para publicar sus trabajos, cumpliendo con las políticas editoriales que a continuación se mencionan.

Gaceta Médica de México se publica seis veces al año y recibe manuscritos originales que de ser aceptados por el **Comité Editorial**, no podrán ser publicados parcial o totalmente en otra parte, sin el consentimiento de **Gaceta Médica de México**. Todos los trabajos enviados deberán de apegarse a los formatos que se describen abajo, y serán sujetos a revisión por expertos y por el Comité Editorial para dictaminar su aceptación.

El propósito principal de **Gaceta Médica de México**, es publicar trabajos originales del amplio campo de la medicina, así como proporcionar información actualizada y relevante para el área de la salud nacional.

Con este propósito, **Gaceta Médica de México** considerará contribuciones en las siguientes secciones:

Editoriales	Artículos Originales
Simpósios	Artículos de Revisión
Ejercicios Clínico-Patológicos	Casos Clínicos
Historia y Filosofía de la Medicina	Imágenes de Medicina
Biología Molecular y Medicina	Actualidades Terapéuticas
Información Epidemiológica	Bioética
Comunicaciones Breves	Salud y Derecho
Noticias y Cartas al Editor	

Editoriales

Esta sección estará dedicada al análisis y la reflexión sobre los problemas de salud de la población, los distintos enfoques preventivos y terapéuticos, así como los avances logrados en el campo de la investigación biomédica.

Artículos Originales

Los artículos originales deberán contener en la página frontal, el título conciso e informativo del trabajo; nombre y apellido(s) de cada autor; los departamentos institucionales en los cuales se realizó el trabajo, nombre y dirección actual del autor responsable de la correspondencia; nombre y dirección del autor a quien se solicitarán los reimpresos; en su caso, mencionar las fuentes del financiamiento de la investigación; y un título corto de no más de 40 caracteres (contando espacios y letras) y las palabras clave para facilitar la inclusión en índices internacionales. Se sugiere consultar la página de los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas (Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas) (<http://www.wame.org/urmspan.htm>) para mayor información sobre la preparación de los manuscritos.

Resumen en español

Se presentará en un máximo de 200 palabras, e indicará el propósito de la investigación, los procedimientos básicos (selección de la muestra, de los métodos analíticos y observacionales); principales hallazgos (datos concretos y en lo posible su significancia estadística), así como las conclusiones relevantes y la originalidad de la investigación. Al final se anotarán 3 a 6 palabras clave, para facilitar la inclusión en índices internacionales. Se recomienda emplear los términos del *Medical Subject Headings del Index Medicus* más reciente.

Resumen en inglés

Será escrito en un máximo de 200 palabras con las mismas características que el resumen en español. Se iniciará con una versión del título del trabajo en el idioma inglés. También se señalarán de 3 a 6 palabras clave (key words). Se sugiere que este párrafo sea revisado por un traductor experimentado, a fin de garantizar la calidad del mismo.

Introducción

Deberá incluir los antecedentes, el planteamiento del problema y el objetivo del estudio en una redacción libre y continua debidamente sustentada en la bibliografía.

Material y métodos

Se señalarán claramente las características de la muestra, los métodos empleados con las referencias pertinentes, en tal forma que la lectura de este capítulo permita a otros investigadores, realizar estudios similares. Los métodos estadísticos empleados deberán señalarse claramente con la referencia correspondiente.

Resultados

Deberá incluir los hallazgos importantes del estudio, comparándolos con las figuras o gráficas estrictamente necesarias y que amplíen la información vertida en el texto.

Discusión

Deberán de contrastarse los resultados con lo informado en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el trabajo. Los artículos originales no deberán incluir sección de Conclusiones.

Agradecimientos

En esta sección se describirán los agradecimientos a personas e instituciones así como los financiamientos.

Referencias

Se presentarán de acuerdo con los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas (Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas) que se encuentran en la página de Internet <http://www.wame.org/urmspan.htm>. **Las referencias se indicarán con números arábigos en forma consecutiva y en el orden en que aparecen por primera vez dentro del texto. Se referirán en el texto, cuadros y pies de figura con los números correspondientes.**

En las citas con múltiples autores (más de seis autores), se deberá incluir únicamente los 6 primeros autores del trabajo, seguido de et al., después de la abreviatura del nombre o nombres del 6º autor. En el caso de 6 ó menos autores, se deberá incluir en la cita a todos ellos.

Los artículos publicados en revistas periódicas deberán aparecer en el formato siguiente:

Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2004;351:987-97.

Las referencias a libros deberán incluir el nombre completo de la editorial así como la ciudad y país de la publicación y el año en que se publicó, de acuerdo al siguiente modelo:

Aréchiga H, Somolinos J. Contribuciones mexicanas a la medicina moderna. Fondo de Cultura Económica. México D.F., México, 1994.

Las referencias a capítulos en libros deberán aparecer de la siguiente forma:

Pasternak RC, Braunwald E. Acute myocardial infarction. En: Harrison's Principles of Internal Medicine. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (Eds.) McGraw-Hill Inc. 12a. Edición, New York, EUA, 1994, pp. 1066-1077.

Cuadros

Deberán presentarse a doble espacio, numerados en forma consecutiva con caracteres romanos en el orden citado dentro del texto, con los títulos en la parte superior y el significado de las abreviaturas, así como las notas explicativas al pie. Se deberán incluir al final del manuscrito después de la sección de referencias.

Figuras o gráficas

Los pies de figura se escribirán a doble espacio. El pie contendrá la información necesaria para interpretar correctamente la figura sin recurrir al texto.

Deben referenciarse en el texto por orden.

Calidades: Los gráficos, trazados y dibujos deben ser generados con programas de gráficos de alta resolución (JPG, TIFF, EPS, PowerPoint e Illustrator).

Toda la iconografía debe ser original. En caso contrario, se debe citar la referencia del origen y el autor deberá obtener el permiso previo de la editorial respectiva.

En las figuras no se repetirán datos ya escritos en el texto.

Las fotografías de objetos incluirán una regla para calibrar las medidas de referencia. En las microfotografías deberá aparecer la ampliación microscópica o una barra de micras de referencia.

El nombre, la cara y los datos del paciente no constarán en las figuras.

Se sugiere a los autores agregar ilustraciones en color que aderecen adecuadamente el texto. El costo de las ilustraciones a color será cubiertas por el autor correspondiente.

Simposios

Se publicarán únicamente los simposios presentados en las sesiones de la Academia Nacional de Medicina. Serán enviados a la Gaceta por los Coordinadores, quienes se responsabilizarán de la calidad, presentación de los manuscritos y de su secuencia y estructura, incluyendo un resumen general en español y en inglés, en formato libre y que no excedan de 200 palabras. Cada contribución no excederá de 10 cuartillas y deberá apegarse a lo señalado en estas instrucciones a los autores.

Artículos de Revisión

Será sobre un tema de actualidad y de relevancia médica. El autor principal o el correspondiente deberá ser una autoridad en el área o tema que se revisa y deberá anexar una lista bibliografía de sus contribuciones que avale su experiencia en el tema. Las secciones y subtítulos serán de acuerdo con el criterio del autor. Se deberá incluir un resumen (máximo 200 palabras), en formato libre y en español e inglés. Su extensión máxima será de 20 cuartillas.

Las ilustraciones deberán ser las estrictamente necesarias, no siendo más de seis, la bibliografía deberá ser suficiente y adecuada y en la forma antes descrita. Se recomienda que el número no sea menor de 50 citas para este tipo de artículos.

Ejercicio Clínico-Patológico

Esta sección tiene el propósito de contribuir al proceso de la educación médica continua. Para su preparación los manuscritos deberán apegarse a las normas editoriales de la revista incluyendo las instrucciones a los autores. Deberán contener la exposición y discusión de un caso clínico relevante y su correlación con los hallazgos patológicos, imagenológicos o moleculares que fundamenten el diagnóstico final, así como referencias bibliográficas citadas en el texto. En un máximo de 10 cuartillas se hará la presentación del caso, la historia clínica y los estudios de laboratorio, imagenología y registros eléctricos; la discusión clínica incluyendo el diagnóstico diferencial; la presentación de los hallazgos macroscópicos, microscópicos y en su caso, bacteriológicos, bioquímicos y moleculares que fundamenten el diagnóstico final; la correlación clínico patológica y las referencias bibliográficas así como las lecturas recomendadas en el formato previamente descrito. Se podrán incluir un máximo de cinco ilustraciones (se requieren originales) que se refieran a los datos clínicos, imagenológicos, de laboratorio y a los resultados del estudio anatomopatológico.

Casos Clínicos

Deberán constar de resumen en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre, introducción, presentación del caso, discusión, ilustraciones y bibliografía, con una extensión máxima de 10 cuartillas y apegadas a las instrucciones a los autores.

Historia y Filosofía de la Medicina

En esta sección se incluirán los artículos relacionados con aspectos históricos, filosóficos, bases conceptuales y éticas de la medicina. Aunque su estructura se dejará a criterio del autor, deberá incluir resúmenes en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre, referencias bibliográficas citadas en el texto y enlistadas al final del manuscrito, siguiendo los lineamientos citados para los manuscritos de Gaceta. La extensión máxima será de 20 cuartillas.

Imágenes de Medicina

Se trata de una sección de imágenes usadas en medicina diagnóstica como radiografías, tomografías, endoscopías, registros o microfotografías, cuya extensión máxima será de una cuartilla y media, con una o dos ilustraciones de excelente calidad. Se organizará en la siguiente forma: resumen de la historia clínica y breve descripción del diagnóstico de la imagen con una correlación clínica y un máximo de 5 citas bibliográficas; deberá incluir resumen en español e inglés, en formato libre (máximo 100 palabras). La versión electrónica de las figuras podrá ser en el medio o formato antes mencionados con excepción de archivos en cualquier procesador de texto (Word) o en formato pdf.

Biología Molecular y Medicina

Se publicarán las actualidades más relevantes en el campo de la investigación biomédica referida en la literatura internacional y nacional con un comentario sobre su impacto en la práctica médica. Su extensión máxima será de cuatro cuartillas y se incluirán no más de cinco citas bibliográficas. Deberá incluir resúmenes en español e inglés, en formato libre (máximo 100 palabras).

Actualidades Terapéuticas

Se informará sobre los avances y descubrimientos terapéuticos más recientes aparecidos en la literatura nacional e internacional y su aplicación en nuestro ámbito médico. La extensión máxima será de cuatro cuartillas y con un máximo de cinco referencias bibliográficas. Deberá incluir resúmenes en español en inglés, en formato libre (máximo 100 palabras).

Información Epidemiológica

Será una sección de información periódica sobre los registros epidemiológicos nacionales e internacionales, destacando su importancia, su comparación con estudios previos y sus tendencias proyectivas. La extensión máxima será de cuatro cuartillas y deberá incluir resúmenes en español en inglés (máximo 100 palabras), en formato libre.

Comunicaciones Breves

Serán considerados en esta sección, los informes preliminares de estudios médicos y tendrán la estructura formal de un resumen como se describió previamente (máximo 150 palabras). Se deberán incluir 10 citas bibliográficas como máximo.

Bioética

Se plantearán los aspectos éticos del ejercicio profesional y aquellos relacionados con los avances de la investigación biomédica y sus aplicaciones preventivas y terapéuticas. Su extensión máxima será de cuatro cuartillas y cuatro referencias bibliográficas, deberá incluir resúmenes en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre.

Salud y Derecho

Esta sección estará dedicada a contribuciones sobre temas actuales que muestren la interrelación entre la salud y derecho con la finalidad de informar a la comunidad médica sobre temas legales de su interés, así como para contribuir a una mejor y más informada práctica legal en temas de salud. La extensión de las colaboraciones será de un máximo de diez cuartillas y deberán incluir resúmenes en español e inglés (máximo 100 palabras). Las referencias bibliográficas tanto en el texto como en el listado, deberán apegarse a las instrucciones descritas para cualquier otra sección.

Noticias y Cartas al Editor

Tendrán una extensión de una cuartilla y media como máximo incluyendo referencias bibliográficas.

Presentación del Manuscrito

Los trabajos enviados deberán acompañarse de una carta firmada por todos los autores del trabajo, en la que se haga constar que éste no ha sido publicado con anterioridad, ni se ha enviado simultáneamente a otra revista, que no existe conflicto de intereses y en caso de ser aceptada ceden los derechos de autor a la Gaceta Médica de México. Los trabajos se aceptarán para su publicación, después de una revisión por pares y por el Consejo Editorial de la Gaceta. Las opiniones contenidas en el artículo, son responsabilidad de los autores.

Todos los artículos deberán incluir sin excepción el texto completo, tablas y figuras. Los textos deberán estar en procesador de palabras Word. En la hoja frontal deberá aparecer el título del trabajo, los nombres de los autores, su institución de adscripción sin incluir el nombramiento institucional ni los grados académicos, la dirección de correo electrónico del autor correspondiente, además de un título corto de no más de 40 caracteres. Deberán estar escritos correctamente en lengua española (castellano). El texto deberá estar escrito, a doble espacio, y comenzando en página nueva cada una de las secciones: página frontal, los resúmenes en español y en inglés con sus palabras clave, el texto, los agradecimientos y las referencias los cuadros y pies de figuras serán en hojas por separado. Se numerarán las páginas en forma consecutiva comenzando con la página frontal, y se colocará el número en el extremo superior de cada página.

Los trabajos deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

<http://publisher.permanyer.com>

No se aceptarán artículos para su revisión si no están preparados de acuerdo a las Instrucciones para los Autores.

Se extenderá acuse de recibo electrónico al autor y en tiempo oportuno se le comunicará el dictamen del Editor. Todo material aceptado para publicación en **Gaceta Médica de México** será propiedad de la revista por lo que la reproducción total o parcial deberá ser autorizada por la Gaceta.

Índice global del volumen 149

CONTENIDO. Vol. 149 N.º 1 Enero-Febrero 2013

Artículos Originales

- Cambios epidemiológicos de 1992 a 2007 en una unidad de cuidados intensivos neonatales** 5
Carina Fera-Kaiser, Mario H. Vargas y María E.Y. Furuya
- Conocimiento sobre el virus herpes simple tipo 2 y virus del papiloma humano, y percepción de riesgo a adquirir las infecciones entre estudiantes universitarios** 16
Antonia Herrera-Ortiz, Carlos Rodolfo Arriaga-Demeza, Carlos Jesus Conde-González y Miguel Ángel Sánchez-Alemán
- Prevalencia de fluorosis dental en ocho cohortes de mexicanos nacidos durante la instauración del Programa Nacional de Fluoruración de la Sal Doméstica** 27
Alejandro José Casanova-Rosado, Carlo Eduardo Medina-Solis, Juan Fernando Casanova-Rosado, Ana Alicia Vallejos-Sánchez, Rubén de la Rosa-Santillana, Martha Mendoza-Rodríguez, Juan José Villalobos-Rodelo y Gerardo Maupomé
- Estilo de vida en adultos mayores y su asociación con demencia** 36
Pablo León-Ortiz, Manuel Leonardo Ruiz-Flores, Jesús Ramírez-Bermúdez y Ana Luisa Sosa-Ortiz
- Suplementación de micronutrientes en mujeres con estados hipertensivos del embarazo (EHE)** 46
José Antonio de la Rosa Parra, Adriana Garduño-Alanís, José Meneses-Calderón, José Pablo Rueda-Villalpando, Vicente Salinas-Ramírez y Javier Edmundo Herrera Villalobos

Artículos de Revisión

- Una revisión bibliométrica de la alimentación infantil en México** 53
Pilar Torre Medina-Mora y Monserrat Salas Valenzuela
- Cirugía de control de daños: una revisión** 61
José Francisco Camacho Aguilera y Sergio Mascareño Jiménez

Simpósio Seguridad Transfusional

- Simpósio «Seguridad transfusional en el siglo XXI». Introducción y planteamiento del problema** 73
Raúl Ambríz Fernández
- Anticuerpos, antígenos leucocitarios humanos y biomoduladores en los efectos adversos agudos de las transfusiones** 81
Julio César Martínez Álvarez
- Riesgo transfusional del uso de plasma femenino/masculino. Análisis y debate** 89
Ana María Mejía Domínguez
- Efectos nocivos agudos de las transfusiones. Propuestas para el Sistema de Hemovigilancia en México** 94
Héctor Baptista González

Caso Clínico

- Síndrome de absceso hepático secundario a *Klebsiella pneumoniae* hipermucoviscosa con involucro pulmonar** 102
Raúl Carrillo Esper, José Luis Soto Hernández, Carlos Alberto Peña Pérez, Luis Daniel Carrillo Córdova, Carlos Alberto Carrillo Córdova y Dulce María Carrillo Córdova

Historia y Filosofía de la Medicina

- El Hospital del pueblo de San Marcos. Primero en Aguascalientes, México** 108
Xavier A. López y de la Peña

Carta al Editor

- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los niños** 112
Claudio C. Castillo Martínez y Benjamín Moncada

CONTENIDO. Vol. 149 N.º 2 Marzo-Abril 2013

Editorial

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

Artículos Originales

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

Artículos de Revisión

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

Caso Clínico

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

Artículo Especial

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

Historia y Filosofía de la Medicina

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

CONTENIDO. Vol. 149 N.º 3 Mayo-Junio 2013

Editorial	
Editorial	249
Alberto Lifshitz	
Artículos Originales	
Efecto del programa de educación maternal sobre la duración de la hospitalización del recién nacido y la madre tras el parto	250
Juan Miguel Martínez Galiano y Miguel Delgado Rodríguez	
Comparación del conocimiento de la enfermedad tromboembólica venosa entre residentes y graduados en medicina interna	254
Abraham Majluf-Cruz, Demetria Aragón-García, Guadalupe Castro Martínez, Gabriela Liceaga-Cravioto, Martín Alberto Herrera Cornejo, Ernesto Alcántar-Luna, Karim Majluf-Cruz, Francisco Espinosa-Larrañaga y Jaime García-Chávez	
Dosis baja de ácido transretinoico en adultos con leucemia promielocítica aguda	265
Gustavo Ramos-Blas, Xavier López-Karpovitch, Erick Crespo-Solis y Álvaro Aguayo	
Activación progresiva de áreas cerebrales inducida por la ingestión diaria de una golosina dulce	272
Aurea Susana Blancas Velázquez y Carolina Escobar Briones	
Programa estatal de tamizaje de la retinopatía de la prematurez en el estado de Michoacán	280
Norma Citlali Lara-Molina, Marco Antonio Ramírez-Ortiz, Sergio Ríos-Medina, Karol Joana Méndez-Ochoa y María Teresa Tinoco-Zamudio	
Los márgenes quirúrgicos positivos disminuyen la supervivencia cáncer específica de los pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical: experiencia en un centro de tercer nivel en México	286
Ricardo Arceo-Olaiz, Jazmín de Anda-González, Shaddaí Urbina-Ramírez, Mariano Sotomayor de Zavaleta, Ricardo Castillejos-Molina, Fernando Gabilondo-Navarro, Guillermo Fera-Bernal y Francisco Rodríguez-Covarrubias	
Evaluación <i>in vitro</i> de la protección uva de los bloqueadores solares para prescripción en México	292
Juan Pablo Castanedo Cázares, Bertha Torres Álvarez, Guillermo Valdés González y Adriana Ehnis Pérez	
Artículos de Revisión	
Salud sexual y reproductiva de los adolescentes en México: evidencias y propuestas	299
Lourdes Campero Cuenca, Erika E. Atienzo, Leticia Suárez López, Bernardo Hernández Prado y Aremis Villalobos Hernández	
Hemofilia	308
Jaime García-Chávez y Abraham Majluf-Cruz	
Diabetes mellitus tipo 2 y cáncer colorrectal: posibles mecanismos moleculares asociados	322
Clara Ibet Juárez-Vázquez y Mónica Alejandra Rosales-Reynoso	
Los sexoesteroides y la diferenciación sexual cerebral: ¿la contaminación de xenoestrógenos modificaría la estructura social humana?	325
Limei Zhang, Vivian Neme-Bachara, Alfonso Escobar y Claudine Irlés	
Consideraciones perioperatorias en pacientes con enfermedad de Parkinson: implicaciones farmacológicas	334
Paulina González-Latapi, Amin Cervantes-Arriaga y Mayela Rodríguez-Violante	
Caso Clínico	
Penfigoide ampolloso: casuística de 32 años	344
Martha Patricia Solís-Arias, Georgina Rodríguez-Gutiérrez, Alma Angélica Rodríguez-Carreón, Elisa Vega-Memije y Luciano Domínguez-Soto	
Artículo Especial	
Humanismo y medicina	349
Ruy Pérez Tamayo	
Imágenes de Medicina	
El signo de «manos de mecánico». Su significado clínico	354
Raúl Carrillo Esper, Dulce María Carrillo Córdova y Carlos Alberto Carrillo Córdova	
Salud y Derecho	
Reflexiones constitucionales sobre el Consejo de Salubridad General	356
José Ramón Cossío Díaz, Lorena Goslinga Remírez, Raúl Manuel Mejía Garza y Rodrigo Montes de Oca Arboleya	
Biología Molecular y Medicina	
Diagnóstico molecular de la enfermedad de Chagas	363
Ignacio Martínez, Alejandra Cervantes-Landín y Bertha Espinoza	
Historia y Filosofía de la Medicina	
Eugenesia y eutanasia: la vida indigna de ser vivida	366
Luis H. Gutiérrez-González	
La segunda expedición de Balmis, revolución y vacuna	377
José Tuells y José Luis Duro Torrijos	
Carta al Editor	
Dificultades del proceso de negociación de la Convención para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (y un llamado a su adhesión)	385
Rubén Lisker Y. y Ricardo Tapia I.	

CONTENIDO. Vol. 149 N.º 4 Julio-Agosto 2013

Editorial

La prevención y las libertades

Alberto Lifshitz, José Halabe y Manuel Ramiro H.

393

Artículos Originales

Construcción y validación de un instrumento para evaluar ambientes clínicos de aprendizaje en las especialidades médicas

Alicia Hamui Sutton, Michelle Anzarut Chacalo, Gabriela de la Cruz Flores, Omar Fernando Ramírez de la Roche, Carlos Lavalle Montalvo y Pelayo Vilar Puig

394

Quistes eruptivos vellosos: prevalencia y características clínicas

Claudia Jessica Espinoza Hernández y Verónica Fonte Ávalos

406

Validación de la escala de somnolencia de Epworth en población mexicana

Maritza Sandoval-Rincón, Ruth Alcalá-Lozano, Iván Herrera-Jiménez y Alejandro Jiménez-Genchi

409

Índice de saturación modificado en el servicio de urgencias médicas

Carlos Polanco-González, Jorge Alberto Castañón-González, Thomas Buhse, José Lino Samaniego-Mendoza, Rocío Arreguín-Nava y Sebastián Villanueva-Martínez

417

Trasplante corneal en hospital de segundo nivel. Un análisis de supervivencia

Sergio Eustolio Hernández Da Mota, Margarita Paniagua Jacobo, Gustavo Gómez Revuelta y Raymundo Mauricio Páez Martínez

425

Artículos de Revisión

Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales

Karla Adriana Espinosa Bautista, Pamela Garcíadiego Fossas y Eucario León Rodríguez

431

Hormesis: lo que no mata, fortalece

Norma Edith López-Díazguerrero, Viridiana Yazmín González Puertos, René José Hernández-Bautista, Adriana Alarcón-Aguilar, Armando Luna-López y Mina Königsberg Fainstein

438

Caso Clínico

Ataxia telangiectasia. Diagnóstico y seguimiento en una serie de cuatro casos

César Eduardo Monterrubio Ledezma, Alfredo Corona Rivera, Jorge Román Corona Rivera, Lourdes Joselyn Rodríguez Casillas, Juan Hernández Rocha, Patricio Barros Nuñez y Lucina Bobadilla Morales

448

Historia y Filosofía de la Medicina

La primera clínica para la prevención del cáncer de la mujer: la clínica *Strang* de Nueva York

Patricia Alonso de Ruiz y José Antonio Ruiz Moreno

454

Tipologías de arquitectura nosocomial a ambos lados del Atlántico, siglo XVI. El modelo de Enrique Egas en España y el de Vasco de Quiroga en Nueva España

Alain Raimundo Rodríguez-Orozco y Martha Eugenia Rodríguez Pérez

462

Salud y Derecho

Responsabilidad institucional e investigación médica

Éctor Jaime Ramírez-Barba, Arturo Vázquez-Guerrero, Elia Lara-Lona y Marco Antonio Ayala-García

470

Eugenesis: moralidad o pragmatismo

Carina Gómez Fröde

476

CONTENIDO. Vol. 149 N.º 5 Septiembre-Octubre 2013**Editorial**

- El valor de lo subjetivo** 485
Alberto Lifshitz, José Halabe y Manuel Ramiro H.

Artículos Originales

- Efecto de la palidotomía unilateral sobre el P300 en la enfermedad de Parkinson** 486
Daniel Santana, Lizbeth Sandoval, Guadalupe González, Reyes Haro, Ylián Ramírez y Fiacro Jiménez Ponce
- Evolución de los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico tratados con rituximab** 492
José Manuel Pavón-Sánchez y Luz María Sánchez-Sánchez
- Caracterización de la enfermedad de Parkinson en México: estudio ReMePARK** 497
Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante, Minerva López-Ruiz, Ingrid Estrada-Bellmann, Carlos Zuñiga-Ramírez, Elisa Otero-Cerdeira, Azyadeh Camacho-Ordoñez, Paulina González-Latapi, Hugo Morales-Briceño y Daniel Martínez-Ramírez

Artículos de Revisión

- Aspectos generales de la innervación pulmonar** 502
José Luis Arreola-Ramírez, Pablo Ernesto Morales-Hernández, Carlos Iván Falcón-Rodríguez y Patricia Segura-Medina
- Utilidad, validez y confiabilidad del ultrasonido en el diagnóstico de la osteoartritis: una revisión crítica** 509
Mara Guinsburg, Lucio Ventura-Ríos, Araceli Bernal, Cristina Hernández-Díaz, Carlos Pineda
- El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las enfermedades cardiovasculares: biología molecular y genética** 521
José Manuel Frago Lona, Mónica Sierra Martínez, Gilberto Vargas Alarcón, Angélica Barrios Rodas y Julián Ramírez Bello
- Respuesta inmune e inmunopatogénesis en las infecciones con el virus del dengue** 531
María Eugenia Castro-Mussot, Carlos Machain-Williams, María Alba Loroño-Pino y Ma Isabel Salazar

Casos Clínicos

- Características clínicas e inmunológicas en pacientes pediátricos con coccidioidomicosis del noreste de México** 541
Daniela María Cid Chávez, María Dolores Ruiz Pedraza, Luz María Sánchez Sánchez, Aidé Tamara Staines Boone, Jocelyn Castro Pineda y Gerardo del Carmen Palacios Saucedo
- Fístula trigeminocavernosa. Reporte de un caso y revisión de la literatura** 548
Jorge Santos Franco, Carlos Sánchez Olivera, Rafael Saavedra Andrade y Miguel Antonio Sandoval Balanzario
- Síndrome de Eagle** 552
Luis Ernesto Balcázar Rincón y Yunis Lourdes Ramírez Alcántara

Artículo de Opinión

- Recursos humanos para la salud en el contexto de la reforma sanitaria en México: formación profesional y mercado laboral** 555
Gustavo Nigenda, Laura Magaña-Valladares y Doris Verónica Ortega-Altamirano

Artículo Especial

- Equidad, salud pública y genómica: el reto jurídico, social y biotecnológico en México** 562
Pablo Francisco Oliva-Sánchez, Marcos Jafif-Cojab, Isaac Akkad-Schaffer y Esteban Waliszewski-Zamorano

Historia y Filosofía de la Medicina

- La Academia Nacional de Medicina de México (1836-1912)** 569
Martha Eugenia Rodríguez Pérez

Artículos de Información Epidemiológica

- Tendencias de mortalidad y años potenciales de vida perdidos por cáncer de próstata en los 32 estados y en las 7 regiones socioeconómicas de México en el periodo 2000-2010** 576
Juan Jesús Sánchez-Barriga
- Actualización de la epidemiología del micetoma en México. Revisión de 3,933 casos** 586
Rubén López-Martínez, Luis J. Méndez-Tovar, Alexandro Bonifaz, Roberto Arenas, Jorge Mayorga, Oliverio Welsh, Lucio Vera-Cabrera, María del Carmen Padilla-Desgarenes, Cudberto Contreras Pérez, Guadalupe Chávez, Roberto Estrada, Francisca Hernández-Hernández y Patricia Manzano-Gayosso

CONTENIDO. Vol. 149 N.º 6 Noviembre-Diciembre 2013

Editorial

- Enseñanza de la medicina. El reto educativo de los nativos digitales** 597
Alberto Lifshitz, José Halabe y Manuel Ramiro H.

Artículos Originales

- Factores que predicen depresión en estudiantes de medicina** 598
José Benjamín Guerrero López, Gerardo Heinze Martín, Silvia Ortiz de León, Jacqueline Cortés Morelos, Virginia Barragán Pérez y Mónica Flores-Ramos
- Alteraciones electroencefalográficas y del neurodesarrollo en niños portadores de cardiopatías congénitas severas. estudio preliminar** 605
Francisco J. Esquivel-Hernández, F. Bernardo Pliego-Rivero, Gustavo G. Mendieta-Alcántara, Josefina Ricardo-Garcell y Gloria A. Otero-Ojeda
- La aplicación temprana de analgesia no detiene el trabajo de parto en mujeres primigestas** 613
Marcela Amparo Osuna-Zazueta, Francisco Javier Jaime-Alejo e Iván Pérez-Neri
- Incidencia de las cardiopatías congénitas y los factores asociados a la letalidad en niños nacidos en dos hospitales del Estado de México** 617
Gustavo Gabriel Mendieta-Alcántara, Elia Santiago-Alcántara, Hugo Mendieta-Zerón, Ramsés Dorantes-Piña, Gabriela Ortiz de Zárate-Alarcón y Gloria A. Otero-Ojeda
- Retinopatía que amenaza la visión en pacientes diabéticos no referidos al oftalmólogo** 624
Yoloxochilth Ávila Alcaraz y Virgilio Lima Gómez

Artículos de Revisión

- Mecanismos de supresión de las células T reguladoras (Treg)** 630
Juan Manuel Guzmán-Flores y Diana Patricia Portales-Pérez
- Diferenciación neuroendocrina en adenocarcinoma de próstata** 639
Lázaro Ramírez-Balderrama, Sergio López-Briones, Leonel Daza-Benítez, Maciste H. Macías, Teresa López-Gaytán y Victoriano Pérez-Vázquez
- Inhibidores de cinasas de tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC)** 646
Sócrates Avilés-Vázquez, Antonieta Chávez-González y Héctor Mayani
- Participación de las metaloproteinasas de matriz en el síndrome isquémico coronario agudo (SICA)** 655
Nonanzit Pérez-Hernández, Cyntia Ibanes-Gutiérrez, Gilberto Vargas-Alarcón, Nancy Martínez-Rodríguez, Irma Eloísa Monroy-Muñoz, Benjamín Valente-Acosta, Óscar Pérez-Méndez, Roxana Barrera-Ramírez, Teresa Juárez-Cedillo y José Manuel Rodríguez Pérez

Casos Clínicos

- Hiperaldosteronismo primario (HAP) por hiperplasia suprarrenal unilateral (HSU). Reporte de dos casos** 668
Aldo Ferreira-Hermosillo, Álex Francisco Hernández-Martínez, Irma Hernández-García y Mario Molina-Ayala
- Carcinoma epidermoide orofaríngeo metastásico en ganglios linfáticos cervicales asociado a los subtipos 16 y 45 del virus del papiloma humano (VPH). Estudio clínico, morfológico y molecular de dos casos** 673
Danny Soria-Céspedes, Guadalupe Canchola Aguilar, César Octavio Lara-Torres, Juan Felipe Sánchez-Marle, Roberto Enrique Hernández-Peña y Carlos Ortiz-Hidalgo

Biología Molecular y Medicina

- Gerontología molecular: hacia un envejecimiento saludable** 680
Jorge Iván Castillo-Quan y Kerri J. Kinghorn

Salud y Derecho

- Análisis constitucional de la norma oficial mexicana NOM-174-SSA1-1998, para el manejo integral de la obesidad** 686
José Ramón Cossío Díaz

Índice de secciones del volumen 149

Editoriales

Gaceta Médica de México en los 150 años de la Academia Nacional de Medicina. <i>Alberto Lifshitz, José Halabe y Manuel Ramiro H.</i>	133
Editorial. <i>Alberto Lifshitz</i>	249
La prevención y las libertades. <i>Alberto Lifshitz, José Halabe y Manuel Ramiro H.</i>	393
El valor de lo subjetivo. <i>Alberto Lifshitz, José Halabe y Manuel Ramiro H.</i>	485
Enseñanza de la medicina. El reto educativo de los nativos digitales. <i>Alberto Lifshitz, José Halabe y Manuel Ramiro H.</i>	597

Artículos Originales

Cambios epidemiológicos de 1992 a 2007 en una unidad de cuidados intensivos neonatales. <i>Carina Fera-Kaiser, Mario H. Vargas y María E.Y. Furuya</i>	5
Conocimiento sobre el virus herpes simple tipo 2 y virus del papiloma humano, y percepción de riesgo a adquirir las infecciones entre estudiantes universitarios. <i>Antonia Herrera-Ortiz, Carlos Rodolfo Arriaga-Demeza, Carlos Jesus Conde-González y Miguel Ángel Sánchez-Alemán</i>	16
Prevalencia de fluorosis dental en ocho cohortes de mexicanos nacidos durante la instauración del Programa Nacional de Fluoruración de la Sal Doméstica. <i>Alejandro José Casanova-Rosado, Carlo Eduardo Medina-Solís, Juan Fernando Casanova-Rosado, Ana Alicia Vallejos-Sánchez, Rubén de la Rosa-Santillana, Martha Mendoza-Rodríguez, Juan José Villalobos-Rodelo y Gerardo Maupomé</i>	27
Estilo de vida en adultos mayores y su asociación con demencia. <i>Pablo León-Ortiz, Manuel Leonardo Ruiz-Flores, Jesús Ramírez-Bermúdez y Ana Luisa Sosa-Ortiz</i>	36
Suplementación de micronutrientes en mujeres con estados hipertensivos del embarazo (EHE). <i>José Antonio de la Rosa Parra, Adriana Garduño-Alanís, José Meneses-Calderón, José Pablo Rueda-Villalpando, Vicente Salinas-Ramírez y Javier Edmundo Herrera Villalobos</i>	46
Las relaciones interpersonales: percepción de la comunicación, trato y experiencias adversas en los usuarios de las unidades médicas pertenecientes a la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE). <i>América Guadalupe Arroyo-Valerio, David Cortés-Poza, Rebeca Aguirre Hernández, Ruth Fuentes García, Omar Fernando Ramírez de la Roche y Alicia Hamui Sutton</i>	134
Valor pronóstico de los registros intracraneales en la lobectomía temporal anterior con hipocampectomía. <i>Ana Luisa Velasco Monroy, Gustavo Aguado Carrillo, Lizbeth Sandoval Olivares y Daruny Vázquez Barrón</i>	143
Comportamiento de la mortalidad por enfermedad renal crónica hipertensiva en la República Mexicana entre 1998-2009. Un problema creciente. <i>Jorge Martín Rodríguez Hernández, Rolando González Nájera y Cidronio Albavera Hernández</i>	152
Factores asociados al estado nutricional de yodo en preescolares del estado de Hidalgo, México. <i>Guadalupe López Rodríguez, Marcos Galván, Isabela Silva Maldonado y Michel Chávez Dossetti</i>	161
HumGen en Español: descripción comparativa del marco normativo de genética humana en América Latina. <i>Pablo Francisco Oliva Sánchez, Jerónimo García-López-De Llano, Jonathan Zaga-Galante, Fernando Millet-Hassey, Jaime Rosenthal-Peretzman y Garbiñe Saruwatari</i>	168
Algunas observaciones acerca de la atención médica de alta especialidad en México. <i>Juan García Moreno, Laura Leticia Tirado-Gómez, Mario Enrique Rojas-Russell, Ricardo Antonio Escamilla Santiago, Reyna Lizzete Pacheco-Domínguez y Malaquías López-Cervantes</i>	175
Afrontando la residencia médica: depresión y burnout. <i>Leora Velásquez-Pérez, Ricardo Colin-Piana y Margarita González-González</i>	183
Asociación entre adiposidad, inflamación y factores de riesgo cardiovascular en un grupo de escolares mexicanos. <i>Margie Balas-Nakash, Otilia Perichart-Perera, Alejandra Benítez-Arciniega, Maricruz Tolentino-Dolores, Jennifer Mier-Cabrera y Felipe Vadillo-Ortega</i>	196
Efecto del programa de educación maternal sobre la duración de la hospitalización del recién nacido y la madre tras el parto. <i>Juan Miguel Martínez Galiano y Miguel Delgado Rodríguez</i>	250
Comparación del conocimiento de la enfermedad tromboembólica venosa entre residentes y graduados en medicina interna. <i>Abraham Majluf-Cruz, Demetria Aragón-García, Guadalupe Castro Martínez, Gabriela Liceaga-Cravioto, Martín Alberto Herrera Cornejo, Ernesto Alcántar-Luna, Karim Majluf-Cruz, Francisco Espinosa-Larrañaga y Jaime García-Chávez</i>	254
Dosis baja de ácido transretinoico en adultos con leucemia promielocítica aguda. <i>Gustavo Ramos-Blas, Xavier López-Karpovitch, Erick Crespo-Solís y Álvaro Aguayo</i>	265

Activación progresiva de áreas cerebrales inducida por la ingestión diaria de una golosina dulce. <i>Áurea Susana Blancas Velázquez y Carolina Escobar Briones</i>	272
Programa estatal de tamizaje de la retinopatía de la prematuridad en el estado de Michoacán. <i>Norma Citlali Lara-Molina, Marco Antonio Ramírez-Ortiz, Sergio Ríos-Medina, Karol Joana Méndez-Ochoa y María Teresa Tinoco-Zamudio</i>	280
Los márgenes quirúrgicos positivos disminuyen la supervivencia cáncer específica de los pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical: experiencia en un centro de tercer nivel en México. <i>Ricardo Arceo-Olaiz, Jazmín de Anda-González, Shaddaí Urbina-Ramírez, Mariano Sotomayor de Zavaleta, Ricardo Castillejos-Molina, Fernando Gabilondo-Navarro, Guillermo Fera-Bernal y Francisco Rodríguez-Covarrubias</i>	286
Evaluación <i>in vitro</i> de la protección uva de los bloqueadores solares para prescripción en México. <i>Juan Pablo Castanedo Cázares, Bertha Torres Álvarez, Guillermo Valdés González y Adriana Ehnis Pérez</i>	292
Construcción y validación de un instrumento para evaluar ambientes clínicos de aprendizaje en las especialidades médicas. <i>Alicia Hamui Sutton, Michelle Anzarut Chacalo, Gabriela de la Cruz Flores, Omar Fernando Ramírez de la Roche, Carlos Lavallo Montalvo y Pelayo Vilar Puig</i>	394
Quistes eruptivos vellosos: prevalencia y características clínicas. <i>Claudia Jessica Espinoza Hernández y Verónica Fonte Ávalos</i>	406
Validación de la escala de somnolencia de Epworth en población mexicana. <i>Maritza Sandoval-Rincón, Ruth Alcalá-Lozano, Iván Herrera-Jiménez y Alejandro Jiménez-Genchi</i>	409
Índice de saturación modificado en el servicio de urgencias médicas. <i>Carlos Polanco-González, Jorge Alberto Castañón-González, Thomas Buhse, José Lino Samaniego-Mendoza, Rocío Arreguín-Nava y Sebastián Villanueva-Martínez</i>	417
Trasplante corneal en hospital de segundo nivel. Un análisis de supervivencia. <i>Sergio Eustolio Hernández Da Mota, Margarita Paniagua Jacobo, Gustavo Gómez Revuelta y Raymundo Mauricio Páez Martínez</i>	425
Efecto de la palidotomía unilateral sobre el P300 en la enfermedad de Parkinson. <i>Daniel Santana, Lizbeth Sandoval, Guadalupe González, Reyes Haro, Ylián Ramírez y Fiacro Jiménez Ponce</i>	486
Evolución de los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico tratados con rituximab. <i>José Manuel Pavón-Sánchez y Luz María Sánchez-Sánchez</i>	492
Caracterización de la enfermedad de Parkinson en México: estudio ReMePARK. <i>Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante, Minerva López-Ruiz, Ingrid Estrada-Bellmann, Carlos Zuñiga-Ramírez, Elisa Otero-Cerdeira, Azyadeh Camacho-Ordoñez, Paulina González-Latapi, Hugo Morales-Briceño y Daniel Martínez-Ramírez</i>	497
Factores que predicen depresión en estudiantes de medicina. <i>José Benjamín Guerrero López, Gerardo Heinze Martín, Silvia Ortiz de León, Jacqueline Cortés Morelos, Virginia Barragán Pérez y Mónica Flores-Ramos</i>	598
Alteraciones electroencefalográficas y del neurodesarrollo en niños portadores de cardiopatías congénitas severas. estudio preliminar. <i>Francisco J. Esquivel-Hernández, F. Bernardo Pliego-Rivero, Gustavo G. Mendieta-Alcántara, Josefina Ricardo-Garcell y Gloria A. Otero-Ojeda</i>	605
La aplicación temprana de analgesia no detiene el trabajo de parto en mujeres primigestas. <i>Marcela Amparo Osuna-Zazueta, Francisco Javier Jaime-Alejo e Iván Pérez-Neri</i>	613
Incidencia de las cardiopatías congénitas y los factores asociados a la letalidad en niños nacidos en dos hospitales del Estado de México. <i>Gustavo Gabriel Mendieta-Alcántara, Elia Santiago-Alcántara, Hugo Mendieta-Zerón, Ramsés Dorantes-Piña, Gabriela Ortiz de Zárate-Alarcón y Gloria A. Otero-Ojeda</i>	617
Retinopatía que amenaza la visión en pacientes diabéticos no referidos al oftalmólogo. <i>Yoloxochilth Ávila Alcaraz y Virgilio Lima Gómez</i>	624
Simposio Seguridad Transfusional	
Simposio «Seguridad transfusional en el siglo XXI». Introducción y planteamiento del problema. <i>Raúl Ambríz Fernández</i>	73
Anticuerpos, antígenos leucocitarios humanos y biomoduladores en los efectos adversos agudos de las transfusiones. <i>Julio César Martínez Álvarez</i>	81
Riesgo transfusional del uso de plasma femenino/masculino. Análisis y debate. <i>Ana María Mejía Domínguez</i>	89
Efectos nocivos agudos de las transfusiones. Propuestas para el Sistema de Hemovigilancia en México. <i>Héctor Baptista González</i>	94
Artículos de Revisión	
Una revisión bibliométrica de la alimentación infantil en México. <i>Pilar Torre Medina-Mora y Monserrat Salas Valenzuela</i>	53
Cirugía de control de daños: una revisión. <i>José Francisco Camacho Aguilera y Sergio Mascareño Jiménez</i>	61
Dolor oncológico óseo: de la farmacología preclínica a los ensayos clínicos. <i>Rosa Mariana Montiel-Ruiz, Rosa Issel Acosta-González y Juan Miguel Jiménez Andrade</i>	204

Cambiando el paradigma en las cardiopatías congénitas: de la anatomía a la etiología molecular. <i>Irma Eloísa Monroy-Muñoz, Nonanzit Pérez-Hernández, Gilberto Vargas-Alarcón, Guillermo Ortiz-San Juan, Alfonso Buendía-Hernández, Juan Calderón-Colmenero, Samuel Ramírez-Marroquín, Jorge Luis Cervantes-Salazar, Pedro Curi-Curi, Nancy Martínez-Rodríguez y José Manuel Rodríguez Pérez</i>	212
Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. <i>Julián Ramírez-Bello, Gilberto Vargas-Alarcón, Carlos Tovilla-Zárate y José Manuel Fragoso</i>	220
Salud sexual y reproductiva de los adolescentes en México: evidencias y propuestas. <i>Lourdes Campero Cuenca, Erika E. Atienzo, Leticia Suárez López, Bernardo Hernández Prado y Aremis Villalobos Hernández</i>	299
Hemofilia. <i>Jaime García-Chávez y Abraham Majluf-Cruz</i>	308
Diabetes mellitus tipo 2 y cáncer colorrectal: posibles mecanismos moleculares asociados. <i>Clara Ibet Juárez-Vázquez y Mónica Alejandra Rosales-Reynoso</i>	322
Los sexoesteroides y la diferenciación sexual cerebral: ¿la contaminación de xenoestrógenos modificaría la estructura social humana?. <i>Limei Zhang, Vivian Neme-Bechara, Alfonso Escobar y Claudine Irls</i>	325
Consideraciones perioperatorias en pacientes con enfermedad de Parkinson: implicaciones farmacológicas. <i>Paulina González-Latapi, Amin Cervantes-Arriaga y Mayela Rodríguez-Violante</i>	334
Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. <i>Karla Adriana Espinosa Bautista, Pamela Garcíadiego Fossas y Eucario León Rodríguez</i>	431
Hormesis: lo que no mata, fortalece. <i>Norma Edith López-Díazguerrero, Viridiana Yazmín González Puertos, René José Hernández-Bautista, Adriana Alarcón-Aguilar, Armando Luna-López y Mina Königsberg Fainstein</i>	438
Aspectos generales de la innervación pulmonar. <i>José Luis Arreola-Ramírez, Pablo Ernesto Morales-Hernández, Carlos Iván Falcón-Rodríguez y Patricia Segura-Medina</i>	502
Utilidad, validez y confiabilidad del ultrasonido en el diagnóstico de la osteoartritis: una revisión crítica. <i>Mara Guinsburg, Lucio Ventura-Ríos, Araceli Bernal, Cristina Hernández-Díaz, Carlos Pineda</i>	509
El factor de necrosis tumoral α (TNF-α) en las enfermedades cardiovasculares: biología molecular y genética. <i>José Manuel Fragoso Lona, Mónica Sierra Martínez, Gilberto Vargas Alarcón, Angélica Barrios Rodas y Julián Ramírez Bello</i>	521
Respuesta inmune e inmunopatogénesis en las infecciones con el virus del dengue. <i>María Eugenia Castro-Mussot, Carlos Machain-Williams, María Alba Loroño-Pino y Ma Isabel Salazar</i>	531
Mecanismos de supresión de las células T reguladoras (Treg). <i>Juan Manuel Guzmán-Flores y Diana Patricia Portales-Pérez</i>	630
Diferenciación neuroendocrina en adenocarcinoma de próstata. <i>Lázaro Ramírez-Balderrama, Sergio López-Briones, Leonel Daza-Benítez, Maciste H. Macías, Teresa López-Gaytán y Victoriano Pérez-Vázquez</i>	639
Inhibidores de cinasas de tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). <i>Sócrates Avilés-Vázquez, Antonieta Chávez-González y Héctor Mayani</i>	646
Participación de las metaloproteinasas de matriz en el síndrome isquémico coronario agudo (SICA). <i>Nonanzit Pérez-Hernández, Cyntia Ibanes-Gutiérrez, Gilberto Vargas-Alarcón, Nancy Martínez-Rodríguez, Irma Eloísa Monroy-Muñoz, Benjamín Valente-Acosta, Óscar Pérez-Méndez, Roxana Barrera-Ramírez, Teresa Juárez-Cedillo y José Manuel Rodríguez Pérez</i>	655
Casos Clínicos	
Síndrome de absceso hepático secundario a <i>Klebsiella pneumoniae</i> hipermucoviscosa con involucro pulmonar. <i>Raúl Carrillo Esper, José Luis Soto Hernández, Carlos Alberto Peña Pérez, Luis Daniel Carrillo Córdova, Carlos Alberto Carrillo Córdova y Dulce María Carrillo Córdova</i>	102
Hipofisitis autoinmune. <i>Serie de casos y revisión de la literatura.</i> <i>Guadalupe Pérez, Paloma Almeda-Valdés, Daniel Cuevas-Ramos, Sonia Citlali Juárez-Comboni, Jesús Higuera-Calleja y Francisco Javier Gómez-Pérez</i>	229
Penfigoide ampollosa: casuística de 32 años. <i>Martha Patricia Solís-Arias, Georgina Rodríguez-Gutiérrez, Alma Angélica Rodríguez-Carreón, Elisa Vega-Memije y Luciano Domínguez-Soto</i>	344
Ataxia telangiectasia. Diagnóstico y seguimiento en una serie de cuatro casos. <i>César Eduardo Monterrubio Ledezma, Alfredo Corona Rivera, Jorge Román Corona Rivera, Lourdes Joselyn Rodríguez Casillas, Juan Hernández Rocha, Patricio Barros Nuñez y Lucina Bobadilla Morales</i>	448
Características clínicas e inmunológicas en pacientes pediátricos con coccidioidomicosis del noreste de México. <i>Daniela María Cid Chávez, María Dolores Ruiz Pedraza, Luz María Sánchez Sánchez, Aidé Tamara Staines Boone, Jocelyn Castro Pineda y Gerardo del Carmen Palacios Saucedo</i>	541
Fístula trigeminocavernosa. Reporte de un caso y revisión de la literatura. <i>Jorge Santos Franco, Carlos Sánchez Olivera, Rafael Saavedra Andrade y Miguel Antonio Sandoval Balanzario</i>	548
Síndrome de Eagle. <i>Luis Ernesto Balcázar Rincón y Yunis Lourdes Ramírez Alcántara</i>	552
Hiperaldosteronismo primario (HAP) por hiperplasia suprarrenal unilateral (HSU). Reporte de dos casos. <i>Aldo Ferreira-Hermosillo, Álex Francisco Hernández-Martínez, Irma Hernández-García y Mario Molina-Ayala</i>	668

Carcinoma epidermoide orofaríngeo metastásico en ganglios linfáticos cervicales asociado a los subtipos 16 y 45 del virus del papiloma humano (VPH). Estudio clínico, morfológico y molecular de dos casos. Danny Soria-Céspedes, Guadalupe Canchola Aguilar, César Octavio Lara-Torres, Juan Felipe Sánchez-Marle, Roberto Enrique Hernández-Peña, Carlos Ortiz-Hidalgo	673
Artículo de Opinión	
Recursos humanos para la salud en el contexto de la reforma sanitaria en México: formación profesional y mercado laboral. Gustavo Nigenda, Laura Magaña-Valladares y Doris Verónica Ortega-Altamirano	555
Imágenes de Medicina	
El signo de «manos de mecánico». Su significado clínico. Raúl Carrillo Esper, Dulce María Carrillo Córdova y Carlos Alberto Carrillo Córdova	354
Biología Molecular y Medicina	
Diagnóstico molecular de la enfermedad de Chagas. Ignacio Martínez, Alejandra Cervantes-Landín y Bertha Espinoza	363
Gerontología molecular: hacia un envejecimiento saludable. Jorge Iván Castillo-Quan y Kerri J. Kinghorn	680
Historia y Filosofía de la Medicina	
El Hospital del pueblo de San Marcos. Primero en Aguascalientes, México. Xavier A. López y de la Peña	108
El Infierno de Peredo: un médico y traductor mexicano del siglo XIX. Guillermo Delgado García y Bruno Estañol Vidal	241
Eugenesia y eutanasia: la vida indigna de ser vivida. Luis H. Gutiérrez-González	366
La segunda expedición de Balmis, revolución y vacuna. José Tuells y José Luis Duro Torrijos	377
La primera clínica para la prevención del cáncer de la mujer: la clínica Strang de Nueva York. Patricia Alonso de Ruiz y José Antonio Ruiz Moreno	454
Tipologías de arquitectura nosocomial a ambos lados del Atlántico, siglo XVI. El modelo de Enrique Egas en España y el de Vasco de Quiroga en Nueva España. Alain Raimundo Rodríguez-Orozco y Martha Eugenia Rodríguez Pérez	462
La Academia Nacional de Medicina de México (1836-1912). Martha Eugenia Rodríguez Pérez	569
Artículos Especiales	
Mensaje del presidente de la Academia Nacional de Medicina de México en la ceremonia de apertura del 150 año académico – 6 de febrero de 2013. Enrique Ruelas Barajas	237
Humanismo y medicina. Ruy Pérez Tamayo	349
Equidad, salud pública y genómica: el reto jurídico, social y biotecnológico en México. Pablo Francisco Oliva-Sánchez, Marcos Jafif-Cojab, Isaac Akkad-Schaffer y Esteban Waliszewski-Zamorano	562
Salud y Derecho	
Reflexiones constitucionales sobre el Consejo de Salubridad General. José Ramón Cossío Díaz, Lorena Goslinga Remírez, Raúl Manuel Mejía Garza y Rodrigo Montes de Oca Arboleya	356
Responsabilidad institucional e investigación médica. Éctor Jaime Ramírez-Barba, Arturo Vázquez-Guerrero, Elia Lara-Lona y Marco Antonio Ayala-García	470
Eugenesia: moralidad o pragmatismo. Carina Gómez Fröde	476
Análisis constitucional de la norma oficial mexicana NOM-174-SSA1-1998, para el manejo integral de la obesidad. José Ramón Cossío Díaz	686
Artículos de Información Epidemiológica	
Tendencias de mortalidad y años potenciales de vida perdidos por cáncer de próstata en los 32 estados y en las 7 regiones socioeconómicas de México en el periodo 2000-2010. Juan Jesús Sánchez-Barriga	576
Actualización de la epidemiología del micetoma en México. Revisión de 3,933 casos. Rubén López-Martínez, Luis J. Méndez-Tovar, Alexandro Bonifaz, Roberto Arenas, Jorge Mayorga, Oliverio Welsh, Lucio Vera-Cabrera, María del Carmen Padilla-Desgarennes, Cudberto Contreras Pérez, Guadalupe Chávez, Roberto Estrada, Francisca Hernández-Hernández y Patricia Manzano-Gayosso	586
Cartas al Editor	
Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los niños. Claudio C. Castillo Martínez y Benjamín Moncada	112
Dificultades del proceso de negociación de la Convención para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (y un llamado a su adhesión). Rubén Lisker Y. y Ricardo Tapia I.	385

Índice de autores del volumen 149

A		Cid Chávez DM	(5):541	Guerrero López JB	(6):598
Acosta-González RI	(2):204	Colin-Piana R	(2):183	Guinsburg M	(5):509
Aguado Carrillo G	(2):143	Conde-González CJ	(1):16	Gutiérrez-González LH	(3):366
Aguayo A	(3):265	Contreras Pérez C	(5):586	H	
Aguirre Hernández R	(2):134	Corona Rivera A	(4):448	Halabe J	(2):133, (4):393, (5):485, (6):597
Akkad-Schaffer I	(5):562	Corona Rivera JR	(4):448	Hamui Sutton A	(2):134, (4):394
Alarcón-Aguilar A	(4):438	Cortés Morelos J	(6):598	Haro R	(5):486
Albavera Hernández C	(2):152	Cortés-Poza D	(2):134	Heinze Martin G	(6):598
Alcalá-Lozano R	(4):409	Cossío Díaz JR	(3):356, (6):686	Hernández-Bautista RJ	(4):438
Alcántar-Luna E	(3):254	Crespo-Solis E	(3):265	Hernández Da Mota SE	(4):425
Almeda-Valdés P	(2):229	Cuevas-Ramos D	(2):229	Hernández-Díaz C	(5):509
Alonso de Ruiz P	(4):454	Curi-Curi P	(2):212	Hernández-García I	(6):668
Ambriz Fernández R	(1):73	D		Hernández-Hernández F	(5):586
Aragón-García D	(3):254	Daza-Benítez L	(6):639	Hernández-Martínez AF	(6):668
Arceo-Olaiz R	(3):286	de Anda-González J	(3):286	Hernández-Peña RE	(6):673
Arenas R	(5):586	de la Rosa Parra JA	(1):46	Hernández Prado B	(3):299
Arreguín-Nava R	(4):417	de la Rosa-Santillana R	(1):27	Herrera Cornejo MA	(3):254
Arreola-Ramírez JL	(5):502	Delgado García G	(2):241	Herrera-Jiménez I	(4):409
Arriaga-Demeza CR	(1):16	Delgado Rodríguez M	(3):250	Herrera-Ortiz A	(1):16
Arroyo-Valerio AG	(2):134	Diana Patricia Portales-Pérez	(6):630	Herrera Villalobos JE	(1):46
Atienzo EE	(3):299	Domínguez-Soto L	(3):344	Higuera-Calleja J	(2):229
Ávila Alcaraz Y	(6):624	Dorantes-Piña R	(6):617	I	
Avilés-Vázquez S	(6):646	Duro Torrijos JL	(3):377	Ibanes-Gutiérrez C	(6):655
Ayala-García MA	(4):470	E		Irles C	(3):325
B		Ehnis Pérez A	(3):292	J	
Balas-Nakash M	(2):196	Escamilla Santiago RA	(2):175	Jafif-Cojab M	(5):562
Balcázar Rincón LE	(5):552	Escobar A	(3):325	Jaime-Alejo FJ	(6):613
Baptista González H	(1):94	Escobar Briones C	(3):272	Jiménez Andrade JM	(2):204
Barragán Pérez V	(6):598	Espinosa Bautista KA	(4):431	Jiménez-Genchi A	(4):409
Barrera-Ramírez R	(6):655	Espinosa-Larrañaga F	(3):254	Jiménez Ponce F	(5):486
Barrios Rodas A	(5):521	Espinoza B	(3):363	José Antonio Ruiz Moreno	(4):454
Barros Nuñez P	(4):448	Espinoza Hernández CJ	(4):406	Juan Manuel Guzmán-Flores	(6):630
Benítez-Arciniega A	(2):196	Esquivel-Hernández FJ	(6):605	Juárez-Cedillo T	(6):655
Bernal A	(5):509	Estaño Vidal B	(2):241	Juárez-Comboni SC	(2):229
Blancas Velázquez AS	(3):272	Estrada-Bellmann I	(5):497	Juárez-Vázquez CI	(3):322
Bobadilla Morales L	(4):448	Estrada R	(5):586	K	
Bonifaz A	(5):586	F		Kinghorn KJ	(6):680
Buendía-Hernández A	(2):212	Falcón-Rodríguez CI	(5):502	Königsberg Fainstein M	(4):438
Buhse T	(4):417	Feria-Bernal G	(3):286	L	
C		Feria-Kaiser C	(1):5	Lara-Lona E	(4):470
Calderón-Colmenero J	(2):212	Ferreira-Hermosillo A	(6):668	Lara-Molina NC	(3):280
Camacho Aguilera JF	(1):61	Flores-Ramos M	(6):598	Lara-Torres CO	(6):673
Camacho-Ordoñez A	(5):497	Fonte Ávalos V	(4):406	León-Ortiz P	(1):36
Campero Cuenca L	(3):299	Fragoso Lona JM	(2):220, (5):521	León Rodríguez E	(4):431
Canchola Aguilar G	(6):673	Fuentes García R	(2):134	Liceaga-Cravioto G	(3):254
Carlos Lavallo Montalvo	(4):394	Furuya MEY	(1):5	Lifshitz A	(2):133, (3):249, (4):393
Carrillo Córdova CA	(1):102, (3):354	G			(5):485, (6):597
Carrillo Córdova DM	(1):102, (3):354	Gabilondo-Navarro F	(3):286	Lima Gómez V	(6):624
Carrillo Córdova LD	(1):102	Gabriela de la Cruz Flores	(4):394	Lisker Y. R	(3):385
Carrillo Esper R	(1):102, (3):354	Galván M	(2):161	López-Briones S	(6):639
Casanova-Rosado AJ	(1):27	García-Chávez J	(3):254, (3):308	López-Cervantes M	(2):175
Casanova-Rosado JF	(1):27	Garcíadiago Fossas P	(4):431	López-Díazguerrero NE	(4):438
Castanedo Zúñiga JP	(3):292	García-López-De Llano J	(2):168	López-Gaytán T	(6):639
Castañón-González JA	(4):417	García Moreno J	(2):175	López-Karpovitch X	(3):265
Castillejos-Molina R	(3):286	Garduño-Alanis A	(1):46	López-Martínez R	(5):586
Castillo Martínez CC	(1):112	Gómez Fróde C	(4):476	López Rodríguez G	(2):161
Castillo-Quan JI	(6):680	Gómez-Pérez FJ	(2):229	López-Ruiz M	(5):497
Castro Martínez G	(3):254	Gómez Revuelta G	(4):425	López y de la Peña XA	(1):108
Castro-Mussot ME	(5):531	González G	(5):486	Loroño-Pino MA	(5):531
Castro Pineda J	(5):541	González-González M	(2):183	Luna-López A	(4):438
Cervantes-Arriaga A	(3):334, (3):363	González-Latapi P	(3):334, (5):497		
Cervantes-Landín A	(3):363	González Nájera R	(2):152		
Cervantes-Salazar JL	(2):212	González Puertos VY	(4):438		
Chávez Dossetti M	(2):161				
Chávez G	(5):586				
Chávez-González A	(6):646				

M		Paniagua Jacobo M	(4):425	Sandoval Balanzario MA	(5):548
		Pavón-Sánchez JM	(5):492	Sandoval Olivares L	(2):143, (5):486
Machain-Williams C	(5):531	Pelayo Vilar Puig	(4):394	Sandoval-Rincón M	(4):409
Macías MH	(6):639	Peña Pérez CA	(1):102	Santana D	(5):486
Magaña-Valladares L	(5):555	Pérez G	(2):229	Santiago-Alcántara E	(6):617
Majluf-Cruz A	(3):254, (3):308	Pérez-Hernández N	(2):212, (6):655	Santos Franco J	(5):548
Majluf-Cruz K	(3):254	Pérez-Méndez O	(6):655	Saruwatari G	(2):168
Manzano-Gayosso P	(5):586	Pérez-Neri I	(6):613	Segura-Medina P	(5):502
Martínez Álvarez JC	(1):81	Pérez Tamayo R	(3):349	Sierra Martínez M	(5):521
Martínez Galiano JM	(3):250	Pérez-Vázquez V	(6):639	Silva Maldonado I	(2):161
Martínez I	(3):363	Perichart-Perera O	(2):196	Solis-Arias MP	(3):344
Martínez-Ramírez D	(5):497	Pineda C	(5):509	Soria-Céspedes D	(6):673
Martínez-Rodríguez N	(2):212, (6):655	Pliego-Rivero FB	(6):605	Sosa-Ortiz AL	(1):36
Mascareño Jiménez S	(1):61	Polanco-González C	(4):417	Soto Hernández JL	(1):102
Maupomé G	(1):27			Sotomayor de Zavaleta M	(3):286
Mayani H	(6):646	R		Staines Boone AT	(5):541
Mayorga J	(5):586			Suárez López L	(3):299
Medina-Mora PT	(1):53	Ramírez Alcántara YL	(5):552	T	
Medina-Solis CE	(1):27	Ramírez-Balderrama L	(6):639		
Mejía Domínguez AM	(1):89	Ramírez-Barba EJ	(4):470		
Mejía Garza RM	(3):356	Ramírez-Bello J	(2):220, (5):521	Tapia I. R	(3):385
Méndez-Ochoa KJ	(3):280	Ramírez-Bermúdez J	(1):36	Tinoco-Zamudio MT	(3):280
Méndez-Tovar LJ	(5):586	Ramírez de la Roche OF	(2):134, (4):394	Tirado-Gómez LL	(2):175
Mendieta-Alcántara GG	(6):605, (6):617	Ramírez-Marroquín S	(2):212	Tolentino-Dolores M	(2):196
Mendieta-Zerón H	(6):617	Ramírez-Ortiz MA	(3):280	Torres Álvarez B	(3):292
Mendoza-Rodríguez M	(1):27	Ramírez Y	(5):486	Tovilla-Zárate C	(2):220
Meneses-Calderón J	(1):46	Ramiro H. M	(2):133, (4):393	Tuells J	(3):377
Michelle Anzarut Chacalo	(4):394		(5):485, (6):597	U	
Mier-Cabrera J	(2):196	Ramos-Blas G	(3):265		
Millet-Hassey F	(2):168	Remírez LG	(3):356		
Molina-Ayala M	(6):668	Ricardo-Garcell J	(6):605	Urbina-Ramírez S	(3):286
Moncada B	(1):112	Rios-Medina S	(3):280	V	
Monroy-Muñoz IE	(2):212, (6):655	Rocha JH	(4):448		
Monterrubio Ledezma CE	(4):448	Rodríguez-Carreón AA	(3):344		
Montes de Oca Arboleya R	(3):356	Rodríguez Casillas LJ	(4):448	Vadillo-Ortega F	(2):196
Montiel-Ruiz RM	(2):204	Rodríguez-Covarrubias F	(3):286	Valdés González G	(3):292
Morales-Briceño H	(5):497	Rodríguez-Gutiérrez G	(3):344	Valente-Acosta B	(6):655
Morales-Hernández PE	(5):502	Rodríguez Hernández JM	(2):152	Vallejos-Sánchez AA	(1):27
N		Rodríguez-Orozco AR	(4):462	Vargas-Alarcón G	(2):212, (2):220
		Rodríguez Pérez JM	(2):212, (6):655		(5):521, (6):655
Neme-Bechara V	(3):325	Rodríguez Pérez ME	(4):462, (5):569	Vargas MH	(1):5
Nigenda G	(5):555	Rodríguez-Violante M	(3):334, (5):497	Vázquez Barrón D	(2):143
O		Rojas-Russell ME	(2):175	Vázquez-Guerrero A	(4):470
		Rosales-Reynoso MA	(3):322	Vega-Memije E	(3):344
		Rosenthal-Peretzman J	(2):168	Velasco Monroy AL	(2):143
		Rueda-Villalpando JP	(1):46	Velásquez-Pérez L	(2):183
Oliva Sánchez PF	(2):168, (5):562	Ruelas Barajas E	(2):237	Ventura-Ríos L	(5):509
Ortega-Altamirano DV	(5):555	Ruiz-Flores ML	(1):36	Vera-Cabrera L	(5):586
Ortiz de León S	(6):598	Ruiz Pedraza MD	(5):541	Villalobos Hernández A	(3):299
Ortiz de Zárate-Alarcón G	(6):617			Villalobos-Rodelo JJ	(1):27
Ortiz-Hidalgo C	(6):673	S		Villanueva-Martínez S	(4):417
Ortiz-San Juan G	(2):212				
Osuna-Zazueta MA	(6):613	Saavedra Andrade R	(5):548	W	
Otero-Cerdeira E	(5):497	Salas Valenzuela M	(1):53		
Otero-Ojeda GA	(6):605, (6):617	Salazar MI	(5):531	Waliszewski-Zamorano E	(5):562
P		Salinas-Ramírez V	(1):46	Welsh O	(5):586
		Samaniego-Mendoza JL	(4):417	Z	
		Sánchez-Alemán MA	(1):16		
Pacheco-Domínguez RL	(2):175	Sánchez-Barriga JJ	(5):576		
Padilla-Desgarenes MC	(5):586	Sánchez-Marle JF	(6):673	Zaga-Galante J	(2):168
Páez Martínez RM	(4):425	Sánchez-Olivera C	(5):548	Zhang L	(3):325
Palacios Saucedo GC	(5):541	Sánchez-Sánchez LM	(5):492, (5):541	Zuñiga-Ramírez C	(5):497