



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

Academia Nacional de Medicina de México

Acta de la Sesión 18 de septiembre del 2019

Presentación del trabajo de ingreso a la ANMM a cargo del Dr. Mauricio Salcedo Vargas y comentado su trabajo por el Dr. Víctor Saúl Vital Reyes.

Dr. Mauricio Salcedo Vargas, “Expresión ectópica de la proteína específica de embarazo 1 en células de cáncer cervicouterino”.

Para saber cómo llegar a hacer una transformación en las células, es necesario cumplir con algunos de los factores de los que se han estado hablando durante años, mismos que tienen que ver con: dieta o la alimentación, el no hacer ejercicio (especialmente para el cáncer cervicouterino), hablar de disbiosis, cambios en la microbiota, la presencia de algunas bacterias (género del Staphylococcus), del virus del papiloma, el tener varios embarazos, varias parejas, el consumo de drogas, tabaco, por tal motivo se combinan todos los factores y esto lleva a parte de la transformación celular.

Es reconocido que el cáncer cervicouterino es un problema de salud, siendo este uno de los problemas principales del país.

El cáncer cervicouterino, se asocia con la infección por el virus del papiloma humano VPH, mismo que es de alto riesgo y que está asociado a lo siguiente: 1) La mitad de los casos que se diagnostican “fallecen”, es decir que están llegando en etapas tardías, debido a que la mayoría de los casos son avanzados, 2) Menos del 10% de las mujeres que tienen el VPH se asocian a cáncer, 3) Se desconoce que mujeres con VPH y/o con lesiones precursoras avanzarán a la lesión invasora y 4) Uno de los principales problemas son: las fallas en los esquemas de información con respecto al papanicolaou, en la forma en cómo se toma la muestra, la pérdida de la muestra, en la calidad de la muestra, esto aunado con el aspecto cultural y al machismo. Por lo tanto se hace necesaria una búsqueda para marcadores que pudieran estar ayudando a un diagnóstico temprano.

Una de las formas de cómo entender el cáncer, es mediante el uso de tecnología que indique de manera general lo que sucede con alteraciones genético cromosómicas.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

Para ver que alteraciones grandes o gruesas se están presentando en el DNA es mediante la hibridación genómica comparativa donde se tiene la extracción y purificación de los ácidos nucleicos, mismos que se pintan con diferentes colores, con los que se hace una combinación y se presentan hacia un micro arreglo.

Una vez que se hizo la hibridación genómica comparativa y determinado que había una región que se ganaba o se amplificaba fue el validar los resultados y aplicar pruebas como las de PCR en tiempo real y con ello determinar que efectivamente hay muestras que no tienen alteración en el número de copias y otras que sí, y que varía esta, alrededor del 30 al 40% de las muestras con cáncer tenían esta alteración.

Si se hacía por el dogma de DNA, RNA y proteínas se había de buscar que era en proteínas y como se sabía lo que se encontró que en mujeres sanas no se tenían alteraciones en la expresión, por lo tanto no debe de estar, sin embargo, si está en las lesiones precursoras, así como en el cáncer, por lo que se estaba cumpliendo la parte de los primeros pasos del dogma DNA alterado, RNA alterado y para conocer lo que sucedía con la proteína, fue el determinar la expresión en células y tejidos, para lo cual se utilizaron líneas celulares crecidas sobre porta objetos, hacer la inmunofluorescencia y observación microscopia confocal, por otro lado tejidos incluidos en parafina, hacer la inmunohistoquímica utilizando los anticuerpos específicos para ésta y hacer microscopía óptica, para demostrar la proteína por "Western blot".

Así que, se crecieron las células y el resultado fue que, haciendo el "Merge" se percibe que la expresión de las proteínas PSG1 se encuentra en las líneas celulares, es decir, todas las líneas celulares expresaban esta proteína.

Para hacer la evaluación de la expresión, se tomaron a los tejidos ayudados por un colposcopista y ginecólogo, se hizo el microarreglo del tejido, se hace la inmunohistoquímica y con esto se demuestra que en los tejidos epiteliales sanos no se encontró la expresión de ésta y sí en los carcinomas, lo más importante en que se tenía un control, que eran las células del sincitiotrofoblasto, en donde se esperaba que se expresaran, en virtud de que es una proteína de embarazo.

Ante esto se tuvo la oportunidad de tener una progresión natural, en donde en un epitelio con cohortes histológicos, lo que se refiere a un epitelio sano y después viene una lesión de bajo grado, lesión de alto grado y prácticamente una lesión invasora, no se encontraba expresión en el epitelio cervical, ya presentaba



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

presencia de la expresión en la lesión precursora preinvasora y definitivamente la presencia de la proteína en las lesiones invasoras.

¿Qué es esta proteína?, si se compara lo que es la placentación con cáncer, es prácticamente lo mismo o viceversa, si se estudia el cáncer y se ve parte del embarazo, es lo mismo, por tal motivo se tiene la expresión de distintas proteínas, como: *VEGF*, *ILs*, *hGC*, *PLAC*, *MMPs*, *PD1*, *PSG*, *FSH*, *CEA*, *EGF*, etc., por lo tanto están asociadas estas proteínas con: alta proliferación, evasión de la respuesta inmune, invasión, hormonas del embarazo, proteínas del embarazo, angiogénesis y demás, es un miembro de la familia de las inmunoglobulinas, regulador de las citosinas anti-inflamatorias, que normalmente en el embarazo se expresan para evitar el rechazo al feto, por lo que pensando en el cáncer, toma el papel de evadir la respuesta inmune, mediante la expresión de citosinas anti-inflamatorias.

La expresión de *PSG1*, como se mencionó se presenta en las mujeres embarazadas, conforme va avanzando el embarazo se va incrementando la proteína, por análisis se encontró que solamente se expresa esta proteína en la placenta y en el cáncer realmente era demostrar que en los sujetos sanos (hombres o mujeres) no hay expresión, ya existe la expresión detectable por “*Western blot*” en las lesiones precursoras, en el embarazo y en cáncer prácticamente.

Conclusiones:

1) La mitad de los casos de CC presenta CNVs y de transcritos de *PSG1*, 2) *PSG1*, se expresa durante la progresión al CC, 3) Hay detección sérica de *PSG1* en pacientes con CC, ausencia en sujetos sin cáncer y 4) *PSG1* potencialmente marcador molecular para CC.

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes, “Comentarios”.

Dentro de las alteraciones cromosómicas que se han señalado, llama la atención esas alteraciones estructurales del cromosoma 19 G1, que coincidentemente es en esta parte donde se localizan los antígenos embrionarios y genes que participan en algo sumamente interesante en el embarazo, ese cambio de respuesta *TH1* a *TH2* para que ese aloinjerto embrionario sea aceptado y como se ha señalado, esto se asemeja mucho al cáncer, ya que cambia la respuesta inmune y esa invasión placentaria que pudiera compararse con la tumorigénesis está modulada por todo esto.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

Desde esta perspectiva un diseño elegante interdisciplinario y un poco complicado, el *Dr. Salcedo y colaboradores* hicieron un vínculo de la clínica con la parte básica, en un grupo de mujeres con cáncer cervicouterino, lo primero que hicieron fue tipificar y lo que encontraron fue que las secuencias más importantes de la tipificación fueron las variantes de 16 y 18, en estas mismas pacientes, a través de la hibridación genómica comparativa, también demostraron las alteraciones ya publicadas anteriormente y encontraron que se presentaban en el 25% de estas pacientes, había un incremento en número de copias del gen *PSG1* e incremento de los transcritos, evidencias que se robustecieron a través de inmunodetección, hicieron inmuno y “*Western blot*” con lo que se demostró lo mismo, sin embargo, no se pudo demostrar que hubiera una asociación entre esas alteraciones con la presencia del VPH ni con los diferentes serotipos, por lo que esto podría ser motivo de otra publicación.

Los hallazgos presentados en ese trabajo, vislumbra la continuidad de esta línea de investigación, en donde estas proteínas específicas de la gestación, participan en la inmunomodulación y por supuesto en el desarrollo tumoral y algo es sumamente importante: equilibrio, medio ambiente, huésped y en individuos susceptibles en donde pudiera haber estas alteraciones cromosómicas que ya están reportadas, podrían desarrollar cáncer cervicouterino.

Academia Nacional de Medicina de México

Acta de la Sesión

“Vitamina D en la salud y enfermedad”

Ciudad de México a 18 de septiembre del 2019



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

Bajo la coordinación del Dr. Víctor Saúl Vital Reyes y como ponentes: M en C Jorge Maldonado Hernández, Dra. Patricia Clark Peralta, Dr. Mario Efraín Flores Aldana, Dra. Mardia Guadalupe López Alarcón.

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes, “Introducción”.

Desde un punto de vista simplista, la vitamina D es un elemento esencial, en el metabolismo óseo y en mucho más funciones, ya que esta tiene efectos metabólicos, participa en la función endotelial, regula a nivel renal el sistema R-A-A, participa en el ciclo celular y apoptosis, es un inmunomodulador en la auto-tolerancia inmunológica y con todo esto tiene papeles permisivos en el sistema inmune.

¿Cómo se puede traducir el estado de vitamina D?, se tienen tres elementos: 1) La exposición a la luz solar, que es trascendente, 2) La vitamina D que se incorpora a la dieta y 3) Los suplementos, medicamentos y alimentos con vitamina D, sin embargo, ha habido controversias entre estas concentraciones de vitamina D representadas por el 25 (OH) D en el suero, en virtud de que mediante una gráfica, se muestran los estadios de la vitamina D con puntos de cohortes diferentes 50-75 nmol/L y se habla de deficiencia, suficiencia, insuficiencia y de algo que se puede presentar por estos suplementos “la toxicidad”.

Existe una relación entre todo esto, la deficiencia se traduce clínicamente por hiperparatiroidismo grave, malabsorción de calcio y enfermedad ósea que sería la manifestación más grave, la insuficiencia traducida como hiperparatiroidismo moderado absorción de calcio reducida, DMO reducida, miopatía subclínica, la suficiencia es en donde no hay alteraciones funcionales y la toxicidad se asocia con un incremento en la absorción de calcio hipercalcemia.

En un trabajo reciente que se hizo en el “*Instituto Nacional de Salud Pública*”, en donde se percibe el estado de deficiencias e insuficiencias de vitamina D, debido a que en niños de 2 a 5 años y de 6 a 12 años 55 y 28% y hay una relación entre si los niños pertenecen a un área urbana o rural y a la región también, en relación a los adolescentes se tiene el 33.7 y 28.4, todo esto alrededor de la edad y lo que se empezó a ver con esto es la relación que existe con el estado nutricional, también se percibe que cuando hay sobrepeso se incrementa hasta en el 43.3% y posiblemente no haya una relación directa con el estado socio-económico, ni con la región en donde se realizó esta encuesta.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

Con las mujeres en edad reproductiva, en base a los resultados publicados en el 2012, se muestra que mujeres de 20 a 49 años, deficiencia e insuficiencia de la vitamina D 36.8 y 49.8%, asociado con la obesidad área urbana o no, por lo que esto es importante, debido a que ahora se sabe que se tiene un problema que podría ser un foco epidemiológico.

Las implicaciones biológicas, como se mencionó, su papel esencial en el metabolismo óseo, en la función endocrina, así como la asociación que existe con la obesidad con la resistencia de la insulina, en virtud de que esta vitamina D tiene papeles permisivos y también algo frecuente en la consulta ginecológica, las pacientes que tienen el síndrome de ovarios poliquísticos y además obesidad con deficiencia de vitamina D, tienen manifestaciones metabólicas asociadas a esta interrelación, en enfermedades autoinmunes también parece participar en esa inmunomodulación en individuos susceptibles y posiblemente también la triada en el síndrome metabólico.

M en C Jorge Maldonado Hernández, “Aspectos biológicos de la vitamina D”

Históricamente se tienen indicios de la deficiencia de vitamina D desde 1651, el *Dr. Francis Glisson*, describió en niños de Londres la presencia de raquitismo, misma que corresponde a la deformación de huesos particularmente de las extremidades, de lo cual existe un libro publicado en 1651 sobre el raquitismo, que es una enfermedad común en los niños, en el cual ya se hace la referencia de esta deficiencia de vitamina D, también reconoció que el raquitismo no era congénito, ni hereditario, no era contagioso, ni causado por la sífilis. Lo más cercano a una causa nutricional fue culpar a la alimentación excesiva con su consiguiente indigestión y agrego “... y tal vez puede ser reconocido entre las causas especiales por las que esta enfermedad invade con más frecuencia las cunas de los ricos, que los niños de los hombres pobres”.

La presencia de raquitismo a nivel mundial, es el resultado de 20 estudios realizados entre 1985 y 2005, en los que se encuentran países, como *África* y de *Asia del Sur*, en donde el raquitismo se asocia más a una deficiencia de calcio, pero en el caso de *Europa* y *América del Norte*, se sugiere que este raquitismo podría estar generado por una deficiencia de vitamina D, relacionado con una baja exposición solar en los niños.

La Vitamina D, tiene casi actividades de pro-hormona, lo que resulta interesante, debido a que tiene efecto en múltiples tejidos biológicos y se sabe que existen dos formas: la vitamina D2 o ergocalciferol que su origen es vegetal y se encuentra de



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

manera importante en las setas o en las plantas que pueden recibir irradiación solar y la vitamina D3 o colecalciferol se sintetiza a partir de los rayos solares, particularmente la fracción UVB, por lo que la radiación solar al llegar a la piel transforma el 7-dehidrocolesterol en dicha vitamina, de tal manera que, este metabolito surge principalmente de la radiación solar y también se puede consumir en algunos alimentos de origen animal, sin embargo, es importante mencionar que la vitamina D2 tiene casi un tercio de la actividad biológica de la vitamina D3, en virtud de ello la mayoría de los suplementos que se comercializan son a partir de vitamina D3.

Con respecto a la exposición solar resulta un tema sumamente relevante, ya que se percibe que en las áreas en donde la tierra recibe la mayor exposición solar prácticamente durante todo el año y de lo que hay un estudio, en donde se estima el tiempo que una persona con diferentes tonalidades de piel desde una piel blanca hasta una piel negra, necesita exponerse a la radiación solar para sintetizar una unidad SDD, misma que equivale a mil unidades internacionales de esta vitamina, por lo que una persona de piel negra necesita exponerse 83 minutos al sol, para sintetizar una cantidad equivalente que por ejemplo una persona de piel muy blanca que requeriría de solo 16 minutos.

La radiación solar se vuelve un tema muy relevante en el contexto de la vitamina D y de manera interesante el índice UVB de la CDMX es muy alto la mayor parte del año, por lo que se sugiere que a partir del nivel 8 lo ideal no sería exponerse al sol, debido a que existen problemas asociados al cáncer de piel. (ver diapositiva)

La radiación UVB se puede encontrar en los países de latitud cero, los cuales son más cercanos al Ecuador, tienen prácticamente una incidencia de diabetes tipo 1 y los países que se alejan del Ecuador, ya sea hacia el Sur o el Polo Norte la incidencia de diabetes aumenta considerablemente, por lo que esto indica como la radiación solar se está asociando con el desarrollo de diabetes tipo 1 en pacientes pediátricos.

El metabolismo de la vitamina D, se da una vez que el 7-dehidrocolesterol es irradiado por la luz solar, se sintetiza la vitamina D3, en el hígado esta vitamina sufre la primera hidroxilación en el carbono 25, por lo cual este metabolito es transportado al riñón en donde sufre una segunda hidroxilación, el metabolito activo de la vitamina D es de 1.25 de hidroxivitamina D, por lo que en este órgano es muy regulado su metabolismo, mismo que está relacionado con los niveles de calcio y fósforo, con los niveles de paratohormona y lo interesante es que este metabolito puede sufrir una hidroxilación más y en este caso se genera este



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

metabolito, por ejemplo que es soluble en agua y que puede ser excretado en orina, por lo cual el sitio de regulación clave de esta molécula es en el riñón.

La vitamina D, es un compuesto liposoluble y requiere ser transportado en suero, a través de una proteína de unión de vitamina D, de manera interesante del 85 al 90% de la vitamina está anclada a esta proteína, del 8 al 10% a la albúmina y del 1 al 2% viaja libre, sin embargo, lo que se ha observado es que la que viaja pegada a la albúmina y la que viaja libre es la fracción más disponible y se sugiere que algunos parámetros bioquímicos correlacionan mucho mejor con esta fracción libre, que con la unida a proteína, es probable que la unión a esta vitamina sea prolongar la vida del metabolito, permitiendo que dure más en el organismo para las diferentes actividades, esta proteína también se ha relacionado con la eliminación de actina, con la modulación de procesos inflamatorios y la unión/transporte de ácidos grasos.

Las principales funciones de vitamina D, se dividen en dos grupos, como son: las funciones no genómicas, mismas que inducen respuestas rápidas a través de receptores de vitamina D (VDR) situados en la membrana celular y las genómicas, esto sucede a nivel de membrana nuclear activa el elemento de respuesta específico de vitamina D (VDRE) formando un heterodimero con el receptor retinoide "X" para codificación de proteínas, este mecanismo regula genes implicado en la regulación del metabolismo óseo y también del sistema inmune, cardiovascular y renal, entre otros.

El receptor de vitamina D (VDR), se expresa en más de 30 tejidos y órganos, como son: en las células β pancreáticas, cardiovascular, en las células endoteliales, en el sistema reproductor, por lo que es un receptor que se expresa en numerosas células del organismo.

Existe controversia en relación al estado nutricional de la vitamina D, en virtud de que el metabolito que se utiliza para hacer este análisis es la 25 hidroxilasa, es decir la forma que no se activa y es la que tiene una vida media de 2 a 3 semanas.

Se considera deficiencia severa cuando los niveles séricos de vitamina D están en orden de 0 a 10 nanogramos por ml y es donde se puede presentar el raquitismo, se habla de deficiencia cuando se encuentra entre 10 y 20 nanogramos y la insuficiencia se da cuando se encuentra entre 20 y 30, por lo que parece que este es el umbral clave, debido a que IOM de EEUU sugiere un punto de cohorte de 20 nanogramos y Heaney & Holick sugieren un punto de cohorte de 30, lo relevante es que se ha observado que a estos niveles hay una estimulación de la



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

paratohormona lo que sugeriría que a partir de 30 nanogramos ya no hay esta estimulación marginal, por lo que el nivel adecuado tendría que ser aproximadamente de 30 nanogramos por ml. Se considera adecuado cuando está en este umbral y más de 150 se considera tóxico para el organismo.

La ingesta diaria recomendada de este metabolito en: niños lactantes es menor a 400 UI/día con una dosis máxima de mil, en niños de 1 a 8 años, se recomiendan 600 UI/día con una dosis de 2500 a 3mil UI/día, niños y adolescentes también 600 UI/día con una dosis máxima de 4mil UI/día, en adultos de 19 a 70 años también 600 UI/día con una dosis máxima de 4mil UI/día y en adultos mayores de 70 años, se recomiendan 800 UI/día con la intención de prevenir fracturas, por lo cual la exposición solar recomendada es de 5 a 30 min dos veces por semana, de preferencia con brazos, hombros y cuello descubiertos, antes de las 12:00 del día y después de las 16:00 hrs, para prevenir los efectos adversos de la radiación solar.

Las fuentes naturales más importantes de vitamina D con las que se cuentan, son: el salmón, sardina, atún, aceite de hígado de bacalao, yema de huevo y en particular los champiñones frescos o secos al sol tienen un gran aporte de vitamina D, algunos alimentos fortificados como: los lácteos y alimentos tipo yogurth.

Conclusiones:

1) La vitamina D es un metabolito con múltiples funciones en el organismo, además de las relacionadas con el metabolismo óseo. 2) Su deficiencia se ha relacionado, además, con trastornos inmunológicos, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y mayor riesgo de cáncer, 3) Las altas cifras de deficiencia/insuficiencia observadas en algunas poblaciones sugieren que la exposición al sol y/o su ingesta es insuficiente, 4) La radiación solar y el riesgo de cáncer en la piel, han modificado las conductas de las personas en relación a este tema y 5) En este contexto la fortificación de alimentos se vuelve un tema relevante ¿sería pertinente plantear una política pública orientada a la fortificación/suplementación de alimento con vitamina D?.

Dra. Patricia Clark Peralta, “Metabolismo óseo y vitamina D”

Lo más importante es el sol, ya que este es el que activa el metabolismo de la vitamina D y lo que hace es que trabaja sobre la epidermis y en ese momento convierte al 7-hidrocolesterol en vitamina D3, como ya se había mencionado la



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

vitamina D, se encuentra en algunos vegetales, así como en alimentos de origen animal, en el caso de los vegetales se encuentra el D2, el cual no es tan diferente al D3 cuando entran, debido a que colectivamente en el torrente sanguíneo tienen las mismas funciones y se habla como vitamina D como tal.

Se almacena en dos tejidos en el adiposo, muscular y en el hígado y es aquí donde tiene su primera hidroxilación, a través de algunas enzimas citocromo 450, por lo que en esta hidroxilación se convierte en la sustancia 1.25 (OH) 2D, la cual se mide en la sangre cuando se piden los niveles de concentración de vitamina D.

La vitamina D vive alrededor de 7 días dentro del torrente sanguíneo y es capturada por las proteínas queda guardado en alguno de los tejidos y después pasa a una segunda hidroxilación por la 1alfa-hidroxilasa, se dice que esta vitamina D, tiene múltiples efectos endocrinos, autócrinos y parácrinos.

En el hueso y vitamina D, las funciones endocrinas clásicas de la VD, son la regulación del flujo del calcio y fósforo, a través de 3 tejidos: hueso, intestino y riñón, para estas funciones se requieren de dos hormonas peptídicas PTH y FGF23, mismo que es el factor de crecimiento fibroblástico 23, la diferencia entre estas dos hormonas que también se regulan una con la otra es que la PTH estimula a la 1.25 (OH) 2D y sus funciones, mientras que la FGF23 hace exactamente lo contrario, debido a que es una antagonista.

Cuando se tienen niveles de calcio son bajos en el torrente sanguíneo, inmediatamente se manda un estímulo a las glándulas paratiroides para que aumente la paratohormona, al aumentar ésta, funciona básicamente en estos dos y en el tercero.

En el riñón aumenta la absorción del calcio para mandarla al torrente sanguíneo y en el hueso, saca calcio del mismo y lo lleva al torrente sanguíneo y la 1.25 (OH) 2D, también hace que exista una mayor absorción de calcio a nivel intestinal.

Cuando hay ausencia de vitamina D nada más se absorbe del 10 al 15% de calcio intestinal, sin embargo, cuando aumenta el calcio, se inhiba inmediatamente la actividad de las paratiroides disminuyendo la PTH, ocasionando que se inhiban todas las funciones que se tienen en otros órganos vitales dentro de esta homeostasis del calcio y el fósforo.

Si habitualmente se tomara un gramo de calcio en la dieta la eficiencia de absorción sería entre el 20 y el 30% y esto se absorbe en el duodeno y en el



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

yeyuno y estos 0.2g/d y 0.8g/d, pasan al fluido extra-celular, pasan al riñón en donde son el 97% de ellos, que es un calcio filtrado y es reabsorbido.

Lo más importante en la 1.25 (OH) 2D, misma que activa la absorción de calcio a nivel intestinal y hace que se eleven los niveles de calcio y de fósforo en la sangre, como se mencionó anteriormente, esas son las importantes para mantener la homeostasis y regulación de calcio.

En el intestino existen dos mecanismos para la absorción de calcio, pasivo y activo, el mecanismo pasivo es en donde cuando hay una saturación en las heces intestinales, en ese momento pasa el calcio directamente al torrente sanguíneo. El mecanismo activo que necesita la 1.25 (OH) 2D, debido a que es un mecanismo transcelular.

Las funciones de la 1.25 (OH) 2D, estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo, regula la homeostasis, calcio y fósforo en hueso, estimula el crecimiento y diferenciación de osteoclastos (osteoclastogénesis), interviene indirectamente en la reproducción del hueso, a través del intercambio de calcio y fósforo.

Conclusiones:

1) La vitamina D es necesaria para mantener la salud del hueso y la homeostasis del calcio y fosforo, 2) Existe una controversia en relación a las concentraciones optimas de vitamina D, 3) Los estudios de correlación de PTH y Vitamina D demuestran que existe suficiencia para las funciones del hueso a partir de 20ng/L.

Dr. Mario Efraín Flores Aldana, “Estado de vitamina D en poblaciones susceptibles”

Se ha mencionado sobre la fisiología de la vitamina D (25-OH-Vitamina D3) con la vida media de entre 2 a 3 semanas e incluso algunos dicen que todavía aparece a los 2 meses.

En condiciones normales solo un 5% de la vitamina D circulante viene de los alimentos y más de un 95% tiene que venir de la exposición de luz solar y con respecto a los alimentos, la leche fortificada por norma en México tiene 200 U por litro y como ya se ha mencionado el salmón, la sardina y el atún también son fuentes dietarias de vitamina D, el huevo que contiene más o menos 40 U por pieza, la margarina 40 U en dos cucharaditas y los hongos también contienen altas cantidades de vitamina D.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

La leche humana contiene poca vitamina D aproximadamente 25 UI/L y se asocia con el estado de vitamina D de la madre y es esta solo hay 25 U.

Por lo tanto para cumplir con el requerimiento estimado promedio que recomienda el instituto de medicina de *EEUU* en 2011, en cuanto que son de 400 UI, cantidad que cubre las necesidades del 50% de la población sana, sin embargo, como ya se mencionó lo recomendado son 600 UI diarias de ingesta y estas cubren el 97% de la población.

Por tanto, ni la lactancia materna exclusiva, ni una dieta balanceada y variada, pueden proporcionar por sí mismas, una cantidad suficiente de vitamina D para cubrir las recomendaciones diarias, por lo que si no hay exposición a la luz solar como se mencionó y no se toma un suplemento de vitamina D, la dieta no va a proporcionar la cantidad que se necesita, por lo cual se tiene una deficiencia de vitamina D y como lo mencionó el *Dr. Holick*, 1 billón de personas en el mundo, estarían afectadas por la deficiencia de vitamina D.

Hay datos de *EEUU*, en donde se dicen que el 42% de mujeres afroamericanas en edad reproductiva con 25 (OH)D <62.5 nmol/L – en el verano-, los individuos con piel oscura necesitan exponerse 10 veces más que los de piel blanca, en el 2009, se publicó un artículo en el que se percibió que el 70% de 1 a 21 años en *EEUU* tenían niveles de insuficiencia considerados por debajo de 75nmol, por lo que a partir de aquí comenzó la controversia sobre cuál es el nivel adecuado, lo que se llevó a consenso, en donde unos opinan que deficiencia debajo de 50, otros insuficiencia debajo de 50.

Al respecto hay estudios publicados por la “*Food & Nurt Bull*”, mismos que muestran problemas de deficiencia de vitamina D, en donde cualquier población que se mida, se va a encontrar por lo menos un 30% por debajo de 50nmol.

Los antecedentes en México, de acuerdo a estudio en 198 niños escolares en Monterrey: se encontró 27% de deficiencia en niños con obesidad y el 13% en niños no obesos, en el 2011 se hizo un estudio en muestras de 1,025 niños de 2 a 12 años en ENSANUT, encontrando en este el 40% < 75 nmol/L.

Un estudio más reciente que se publicó en el 2017, en una muestra de 6,827 niños de 1 a 11 años, representativa a nivel urbano, estatal y rural a nivel nacional, se encontró por medio de quimioluminiscencia y en donde se midieron los 25 (OH)D



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

<62.5 nmol/L, en donde se encontró un nivel promedio de 57.3 nmol/L, mismo que es parecido a lo que se ha reportado en *EEUU*.

En cuanto a los puntos de cohorte, se encontró un 33% de los niños por debajo de 50 nmol/L, es decir que niveles asociados con raquitismo es muy escasa la proporción por debajo de 20 nmol/L, sin embargo, por debajo de 50 nmol/L, se tiene que uno de cada tres niños en México entre 1 y 11 años tienen deficiencia o insuficiencia de vitamina D, por otra parte los niños con sobrepeso y obesidad tienen mayor deficiencia de vitamina D, que los niños con un peso normal.

¿Por qué hay deficiencia de vitamina D en lugares soleados?, se debe a que nuestra fisiología está hecha para vivir así, sin embargo, cuando el hombre emigró a otras latitudes, al parecer su color de piel se fue aclarando en climas más fríos para absorber más la vitamina D, en virtud de que es un factor también, y como se ha mencionado la piel más clara absorbe más la vitamina D al contrario de la piel oscura.

Otro factor que tiene que ver con la deficiencia, pero también con la respuesta a la vitamina D, es la adiposidad corporal, pero la respuesta a la suplementación, también difiere de acuerdo al índice de masa corporal, ya que a diferentes dosis de 5mil IU hasta 2000 IU y los niveles de 25 (OH) D <62.5 nmol/L que se alcanzan en el suero.

También existen factores genéticos que se empiezan a estudiar, donde se analizaron polimorfismos relacionados con el metabolismo de la vitamina D, en mujeres con postmenopausia, así como en una muestra de diferentes grupos étnicos.

Aunque vivimos en un país muy soleado, ya se comprobó, que el estilo de vida es determinante, en virtud de lo siguiente: la actividad física no se realiza al aire libre, la coloración de la piel, el sobrepeso y la obesidad, la contaminación ambiental, las escasas fuentes dietéticas, ya que más de un 95% de los niños no cubren las recomendaciones diarias, con relación a los suplementos de vitamina D, según datos de la encuesta de ENSANUT 2012, solo el 3% de los niños lo consumía.

Conclusiones:

1) La deficiencia de vitamina D, tiene una alta prevalencia en poblaciones susceptible en México, 2) Aparte de la salud ósea, las consecuencias podrían estar relacionadas con: enfermedades infecciosas, autoinmunes, alguna



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

enfermedades crónicas, incluyendo: diabetes, cánceres, hipertensión arterias, neurodesarrollo en neurológicas, 4) Importantes implicaciones durante el embarazo y para el feto.

Riesgos:

1) Quemaduras de sol: evitar horas pico, tomar el sol antes del mediodía a después de las 3 de la tarde, 2) cáncer de piel: poco común (<3% de todos los casos), 3) Piel blanca con pecas, 4) Antecedente familiares o personas de cáncer, 5) IMPORTANTE: PROTEGER LA VISTA.

Uso de suplementos de vitamina D:

1) Alternativa segura y eficaz, 2) Riesgo de intoxicación muy bajo, 3) Grupos especiales de riesgo de deficiencia, 4) fortificación de alimentos, 5) Adición de vitamina D a programas de suplementación existentes, por ejemplo: Oportunidades-Prospera.

Dra. Mardía Guadalupe López Alarcón, “Sensibilidad a la insulina y vitamina D”

Las evidencias de que la vitamina D puede estar relacionada con el metabolismo de los carbohidratos y por lo tanto con la sensibilidad a la insulina, se debe a que es la presencia de los receptores de VDR en la célula β pancreática, en el hígado, tejido adiposo y en el músculo, también se encuentra en la 1 α -hidroxilasa en todas las células del sistema inmune y esto viene a colación, ya que el punto de cohorte de suficiencia de vitamina D tiene que ver con lo necesario de ésta para tener una respuesta inmune adecuada, en virtud de que participa en la homeostasis de las citosinas y de la transformación de las células.

La presencia del sitio de respuesta de la vitamina D en el gen promotor de insulina, por ejemplo: en una célula beta cuando aumenta la concentración de glucosa de una comida entra a través del GLUT2, una vez que está dentro de la célula se fosforila y se empieza a incrementar la relación ATP/ADP, es decir polariza la membrana permitiendo la entrada de calcio y el aumento de la concentración de calcio, dentro de la célula beta es la señal para que se liberen los gránulos de insulina preformados, sin embargo, para que estos se produzcan se requiere que la vitamina activa se una a su receptor.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

Por otra parte también la vitamina se une al receptor de membrana celular y también dentro de la células se puede activar, debido a que también se tiene una β -hidroxilasa y entonces se une al receptor nuclear, estimulando el elemento respuesta del gen de la insulina, de tal manera que se produce la insulina rápida que es la que se está produciendo y empieza a sintetizar más insulina.

El papel de la PTH hormona paratiroidea y como ya se ha dicho, la deficiencia de vitamina D incrementa la paratohormona y ésta tiene efecto para la absorción de calcio en el intestino, para la salida de calcio en el hueso, pero también inhibe las síntesis de insulina en las células beta.

Los que piensan que el sobrepeso o la obesidad es el factor de riesgo para la deficiencia de vitamina D, dicen que por ser ésta una proteína lipo-soluble queda secuestrada en el tejido adiposo y eso estimula la PTH y entonces la eficiencia de insulina, de tal manera que como la obesidad también produce resistencia a la insulina por sí mismo.

Independientemente del papel que pueda tener el papel de la vitamina D, es difícil separar el efecto de la obesidad o la resistencia de la PTH en la sensibilidad de la insulina.

En un meta-análisis se muestra como la obesidad tiene mayor riesgo de tener deficiencia vitamina D, en donde se percibe que los sujetos obesos tuvieron el 50% más de riesgo de tener deficiencia de vitamina D esto comparado con individuos normales, pero también cuando se comparan con sujetos que tienen sobrepeso tienen 20% más riesgo.

La resistencia a la insulina o la pre-diabetes, es otro meta-análisis en donde separan a los estudios de acuerdo al estado de vitamina D y encuentran que mientras mayor concentración de vitamina D, menor el riesgo de tener pre-diabetes, por lo que el 70% de los pre-diabéticos estuvieron en los sujetos que tenían una concentración de vitamina D por debajo de 30 y que corresponde al punto de cohorte que se tomó en esta.

En otro estudio se trató de separar el efecto de la obesidad del efecto de la pre-diabetes o de la resistencia a la insulina, este estudio se hizo en 118 sujetos y los estratificaron de acuerdo al estado nutricional, delgados, obesos, sobrepeso y obesidad mórbida y dentro de cada grupo se separaron en los que tenían: glucosa normal y los que tenían pre-diabetes, a lo que encontraron que los que tenían pre-diabetes tenían concentraciones más bajas de vitamina D en comparación con su



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

contraparte del mismo peso, por lo que no hubo ningún efecto del estado nutricional, pero sí en el de pre-diabetes.

También en estos mismos grupos la concentración de PTH, se encuentra que está elevada solamente en comparación con su grupo control en los obesos y en los que tienen sobrepeso, en cuanto al receptor a la insulina estuvo igual en todos los grupos excepto en aquellos que presentaron obesidad mórbida, ya que estos tenían una mayor expresión del receptor de vitamina D, por lo que se hizo experimento en donde se tomó tejido adiposo y se midió el receptor de la vitamina D con diferentes concentraciones de 1.25 (OH) D y se encontró que mientras en los sujetos delgados no pasaba nada en los sujetos obesos si se incrementaba la expresión de receptor.

Después se separó el tejido adiposo subcutáneo y el tejido adiposo visceral, por lo que en el tejido adiposo subcutáneo no hay ningún efecto en la expresión de los receptores, mientras que en el tejido adiposo visceral sí está elevada la expresión de los receptores en aquellos que son obesos.

La conclusión de los autores, es que la deficiencia de vitamina D se asocia con el metabolismo de carbohidratos independientemente del índice de masa corporal, sin embargo, el tejido adiposo responde diferente si son obesos los pacientes.

El resultado de un estudio, en donde se analizaron un grupo de sujetos, todos obesos y con deficiencia de vitamina D a los que se les dio 1,200 IU más 500mg de calcio durante 4 meses, a los dos meses ya se había restituido la concentración adecuada de vitamina D misma que aumento al doble, sin embargo, la curva de tolerancia a la lactosa no se modificó, ni la curva de glucosa, ni la curva de insulina.

Se han identificado hasta el momento 5 receptores, el gen del receptor de la vitamina D, que son: el Cdx2, Fok1, Bsm1, Apa1 y Taq1.

En un estudio se analizaron los cinco polimorfismos en relación con el índice HOMA-IR y se encontró que el Bsm1, Apa1 y Taq1 se encuentra en el genotipo bb, mismo que tiene mayor riesgo de tener más HOMA-IR, en virtud de que con los valores de HOMA-IR no hay resistencia a la insulina, pero sí tienen valores más altos en comparación con los que se tiene el genotipo de protección.

Conclusiones:



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de J. Rodríguez Violante

1) La evidencia científica demuestra un papel primordial de la vitamina D en el metabolismo de los CHO a través de la secreción de insulina, 2) Mientras que los estudio observacionales muestran una asociación directa entre el estado nutricional de vitamina D y la sensibilidad a la insulina, los resultados de los estudios de intervención son controversiales, 3) La presencia de los polimorfismos del receptor de vitamina D juegan un papel muy importante en la asociación entre la vitamina D y la sensibilidad a la insulina, tanto en el riesgo de presentar resistencia, como en la respuesta a la suplementación con la vitamina D, 4) Parece que el polimorfismo *Fok1* se asocia con mayor riesgo de resistencia a la insulina y con mayor probabilidad de responder a la suplementación.

La **Dra. Teresita Corona Vázquez**, agradece la presencia del Dr. Víctor Saúl Vital Reyes, M en C Jorge Maldonado Hernández, Dra. Patricia Clark Peralta, Dr. Mario Efraín Flores Aldana, Dra. Mardia Guadalupe López Alarcón e invita a la próxima sesión del miércoles 25 de septiembre, correspondiente al **simposio**, con el tema **“Avances en el estudio de las enfermedades metabólicas: un enfoque multidisciplinario”**

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante
Secretaria Adjunta

Para visualizar la sesión completa con su discusión favor de acceder al sitio www.anmm.org.mx