



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Academia Nacional de Medicina de México

Acta de la Sesión 11 de noviembre del 2020

Presentación del trabajo de ingreso a la ANMM a cargo del Dr. Leopoldo Santos Argumedo y comentado su trabajo a la Dr. Sergio Antonio Estrada Parra.

Dr. Leopoldo Santos Argumedo, “La citometría de flujo como auxiliar en el diagnóstico en las inmunodeficiencias primarias de anticuerpos”.

Las inmunodeficiencias primarias PIDs, son enfermedades genéticas, en las cuales existen defectos en moléculas que regulan la respuesta inmunológica, dentro de estas se han clasificado por la “OMS” en: defectos en el complemento, fagocitosis, en células T, así como otras que no han sido definidas, como: fenómenos auto-inflamatorios, autoinmunes o defectos en la inmunidad.

Sin embargo, dentro del conjunto de las ineficiencias primarias las más abundantes son las deficiencias en anticuerpos e independientemente de la población que se estudie, ya que constituyen aproximadamente el 50% de todas las enfermedades.

La primera inmunodeficiencia en ser descrita fue en un defecto en la producción de gammaglobulina de anticuerpos, por lo que a esta enfermedad se le conoce como agammaglobulinemia y fue descrita en pacientes pediátricos varones, en virtud de que es una enfermedad ligada al cromosoma x.

La ausencia de gammaglobulinas condiciona la aparición de una serie de infecciones de repeticiones muy importantes, mismas que se resuelven gracias a la administración terapéutica de gammaglobulina, de hecho la administración de la misma, puede conducir a esos pacientes de que lleven una vida más o menos normal.

El defecto se describió a principios de la década de los 70's, esto una vez que se pudieron identificar las diferentes poblaciones de linfocitos, con lo que se demostró que los pacientes con agammaglobulinemia eran incapaces de generar células B maduras, debido a que había un defecto en el proceso de maduración de estas células que no llegaban a madurar completamente, esto en la actualidad se puede estudiar a través de diversas moléculas marcadoras que permiten identificar éstas



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

poblaciones, como son: CD19 APC o CD24 y CD38, mismas que permiten identificar células transicionales, células maduras o plasmablastos. (Ver diapositivas min. 11:55)

El defecto molecular se identificó a principios de los años 90's, mismo que corresponde a la presencia de esta proteína sin una actividad funcional que recibió el nombre de BtK, esta proteína es central, es fundamental en el proceso de señalización que realiza el receptor de las células B, en este caso un pre-VCR, misma que va a enviar señales para que esta célula pueda continuar con el proceso de diferenciación, por lo que la ausencia de esta proteína provoca que no ocurra esta señalización y por lo tanto los linfocitos B de esos pacientes no pueden madurar. La ausencia se puede identificar western blot, así como por citometría.

Otras enfermedades en las cuales se han descrito la ausencia de anticuerpos o disminuciones severas en la producción de los anticuerpos, son enfermedades en las cuales hay defectos en la producción de anticuerpos en las IgG o IgA en el suero de estos pacientes, todas ellas tienen como consecuencia defectos, no en la producción de células maduras, sino en la maduración de estas células una vez que han sido estimuladas con el antígeno para originar células plasmáticas secretoras de anticuerpos.

Otra enfermedad descrita en los años 50's a la que se le conoce como síndrome de Hyper-IgM, corresponde a pacientes que producen solamente anticuerpos de clase IgM con ausencia o una disminución severa en anticuerpos de clase IgG e IgA, de forma interesante este defecto no está en las células B, ya que es un defecto en una molécula de coestimulación presente en los linfocitos T activados, esta proteína denominada ligando CD40L o CD154, es fundamental en la colaboración en el dialogo que establecen los linfocitos T con las células B, con el fin de que la células puedan madurar hacia una célula plasmática.

Otra característica en estos pacientes con síndrome de Hyper-IgM, es que tienen problemas en la generación de células B de memoria, mismas que se pueden identificar mediante el marcador CD27.

Si se analizan con mayor detalle a estas poblaciones, se pueden encontrar a otras enfermedades en las cuales, hay defectos en la generación de memoria y en la producción de anticuerpos y una de ellas es la inmunodeficiencia común variable, esta enfermedad como su nombre lo indica, es muy común en los defectos de producción de anticuerpos, sin embargo, es altamente variable, lo que quiere decir



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

que el sustrato molecular en la mayor parte de esos pacientes, no se conoce, no obstante, utilizando los marcadores antes mencionados, se puede ver que algunos de esos pacientes tampoco presentan células de memoria o una disminución muy importante de éstas, mientras que hay otro grupo de pacientes que cuyo genotipo no es tan severo y expresan células B de memoria por el marcador CD27.

También otra característica importante en estos pacientes es en la expresión de CD21, ya que esta es una proteína que se expresa en linfocitos B maduros y en donde en un grupo de pacientes hay células de memoria que perdieron la expresión o que disminuyeron importantemente la expresión de CD21.

Dr. Sergio Antonio Estrada Parra, “Comentarios”.

El sistema inmune tiene como función proteger contra la infección y una gran parte de esta función la realizan los anticuerpos, en virtud, de que diariamente se liberan a la circulación miles de millones de linfocitos T, que se estacionan temporalmente en los órganos linfoides para ser estimulados con sus respectivos antígenos, sin embargo, muy pocos tendrán esa suerte, ya que una vez activados los linfocitos T, una serie de cambios los llevará a convertirse en células plasmáticas productoras de millones de anticuerpos de la clase IgM, que pueden neutralizar virus, bacterias, toxinas, etc.

Aunque los linfocitos pueden realizar éste trabajo solo, para generar memoria inmunológica y de anticuerpos de cambio IgG, IgA, IgE, con otras propiedades biológicas, depende de la colaboración de los linfocitos T, que es de gran trascendencia.

Este trabajo tiene gran importancia, ya que todas las inmunodeficiencias primarias representan el 56% de este tipo de padecimientos, existen varios tipos de éstas y este trabajo en particular, se enfocó a investigar si la citometría de flujo podría funcionar como una herramienta auxiliar para el diagnóstico de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, el síndrome de Hyper-IgM y la inmunodeficiencia común variable.

La citometría de flujo es un recurso tecnológico que se ha ido refinando desde su invención hace más de 50 años y que permite la caracterización de manera rápida, sencilla y económica de poblaciones celulares, en este caso de linfocitos B y T haciendo uso de esta herramienta y contando con el apoyo del grupo de inmunología del “INP”, en donde se analizaron muestras de sangre de pacientes y



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

en donde se demostró una disminución severa e linfocitos B en los en los pacientes con agammaglobulinemia asociada al cromosoma X.

La falta de expresión CD154, mismo que es el ligando CD40 en los linfocitos T de los pacientes con el síndrome de Hyper-IgM, así como una gran heterogeneidad de sus poblaciones de linfocitos B con los pacientes de inmunodeficiencia variable, con sus resultados se confirma la nobleza de la citometría de flujo para realizar el diagnóstico temprano de los pacientes con estas enfermedades, facilitando así su propio tratamiento.

Este es un claro ejemplo de una colaboración multidisciplinaria, con la colaboración de un excelente equipo clínico y un excelente grupo de investigación básica, que podrá en un futuro muy cercano, proponer lineamientos para el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias de linfocitos B.

Academia Nacional de Medicina de México

Acta de la Sesión

Simposio:

“Contaminación ambiental y enfermedad por COVID-19”

Ciudad de México a 11 de noviembre del 2020

Bajo la coordinación del Dra. Yolanda López Vidal y como ponentes: Dra. Selva L. Rivas Arancibia, Dra. Rebeca López Marure, Dr. Luis Antonio Moreno Ruíz.

Dra. Selva L. Rivas Arancibia, “Introducción”.

Hay dos términos que aunque están relacionados no son iguales, la relación que hay entre contaminación ambiental y el cambio climático, se debe principalmente a la forma en que se obtiene energía, esta obtención de energía genera una emisión de gases como CO₂, metano, vapor de agua, deforestación, etc., y esto incrementa la temperatura en el planeta, en el caso de la contaminación ambiental, la obtención de energía es la que va a causar la producción de gases en la troposfera, como: óxido de azufre, óxidos de nitrógeno, ozono troposférico, benzopireno y partículas en suspensión, se calcula que el 0.3 del PIB mundial en gastos sanitarios, además de la reducción de la eficiencia laboral, causa 8.3 millones de muertos cada año en todo el mundo.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

El cambio climático provoca: sequías, inundaciones, deforestación, desplazamiento, desaparición de especies animales y vegetales, que dan lugar a hambrunas y enfermedades, por lo que uno de los problemas que ya se están teniendo en el ambiente médico, es que van a ver apariciones de nuevas pandemias, por lo que la agenda 2030 ha tratado de tomar medidas para controlar la emisión de CO₂ a la atmosfera y con ello tratar de que este aumento de CO₂ crezca lo menos posible, para que la temperatura global de la superficie no esté aumentando.

La contaminación de aguas residuales, participa en la resistencia bacterial, sin embargo, últimamente han habido muchos trabajos, en los que la contaminación ambiental puede ser utilizada, debido a que el COVID-19 se ha encontrado en las aguas residuales y puede ser utilizada para realizar diagnósticos en comunidades de este virus del SAR-CoV-2, ya que al parecer el virus es encontrado antes que se presente en los primeros casos sintomáticos en esta comunidad, por lo que esto es una valiosa herramienta epidemiológica para mantener el control de este virus.

Uno de los problemas de la contaminación ambiental es que no solamente se produce en un lugar determinado, sino que además de la producción propia, como es el caso de EEUU, CDMX, Guadalajara, en virtud de que los vientos arrastran partículas suspendidas de ozono de otras regiones, por ejemplo: en la Costa Oeste de EEUU recibe una gran cantidad de ozono de partículas suspendidas, también como Canadá, así como los estados fronterizos del Sur de EEUU que reciben ozono de México y como el polvo del Sahara que va a arrastrar en ciertas épocas del año materia particulada, por lo que se tiene que contrarrestar, no solo la propia contaminación que ellos producen, sino que la contaminación que también se causa por ellos mismos.

En la CDMX sucede algo muy similar, ya que los vientos de los estados vecinos sobre todo en los lugares industrializados arrastran la contaminación a la CDMX, lo cual se debe a que como hay un cordón montañoso, es por ello que hay lugares que tienen mucha más contaminación.

Los países que sufren mayor cantidad de muertes por contaminación, son India y China.

La sindemia, es un conjunto de problemas de salud estrechamente entrelazado que afectan significativamente el estado de salud general de una población en el contexto de una configuración perpetua de condiciones sociales nocivas (Singer,



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

2000), la teoría de sindemia integra dos conceptos: 1) *Concentración de enfermedad*: se refiere a la coexistencia o agrupación de múltiples epidemias a gran escala con condiciones sociales adversas, 2) *Interacción de enfermedad*: se refiere a las formas en que las epidemias superpuestas exacerban los efectos en la salud de las condiciones sociales adversas, ya sea a través de interacciones biológicas entre estados patológicos o mediante interacciones entre procesos biológicos y sociales.

Una sindemia es la suma de dos o más epidemias o brotes de enfermedades concurrentes o secuenciales en una población con interacciones biológicas, que exacerban el pronóstico y carga de la enfermedad.

La prevalencia de enfermedades crónicas incrementas con la edad, esto explica algunos patrones nacionales de mortalidad por COVID-19, existe interacción biológica entre estas enfermedades no transmisibles y afecciones crónicas con COVID-19, mientras más afecciones crónicas padece una persona, más alterada es su respuesta inmunitaria, la llegada real de COVID-19 magnifica la vulnerabilidad preexistente.

Hay dos enfermedades que interactúan dentro de poblaciones específicas: la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y una serie de enfermedades no transmisibles.

COVID-19 no es una pandemia, es una sindemia, la naturaleza sindémica de la amenaza que se enfrenta, significa que se necesita un enfoque más matizado si se quiere proteger la salud de las comunidades.

¿Qué significa que sea una sindemia?, es que la respuesta a la infección viral por COVID-19, va a depender de las condiciones previas a la infección que presenta el paciente, ya que no se puede saber si el virus por sí mismo, va a causar un cuadro clínico grave o leve, en virtud de que ese cuadro clínico va a depender de las enfermedades crónicas no transmisibles, debido a que estas enfermedades preexistentes cursan con un desequilibrio crónico de óxido-reducción, o sea, un estado crónico de estrés oxidativo, esto trae como consecuencia que haya una pérdida de regulación del sistema inmune, así como una pérdida de regulación de la respuesta inflamatoria.

En esta sindemia hay una relación con las enfermedades preexistentes, como son: la hipertensión, la diabetes, enfermedades cardiovasculares, trastornos respiratorios, además un factor agregado que es la desconfianza en la ciencia y el



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

liderazgo y que esta pandemia llegó cuando todavía había un sistema de salud fragmentado que no ha ayudado desde un inicio para poder contenerla, por lo que estas fallas sinérgicas han causado más muertes y devastación que muchos otros contextos.

Dra. Yolanda López Vidal “Contaminación del agua y resistencia a antibióticos y diagnóstico de COVID-19”.

La aparición de la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno natural, sin embargo, la selección de la resistencia a los antimicrobianos ha sido impulsada por la exposición a éstos en la atención a la salud, en la agricultura y en el medio ambiente.

¿Cómo se puede decir que la resistencia antimicrobiana es un fenómeno natural? en lugares prístinos y perpetuos, en donde no ha habido impacto alguno antropogénico, se han aislado microorganismos resistentes a diferentes antimicrobianos, sin embargo, estas bacterias resistentes sin impacto humano se han visto incrementadas a través del uso y de la demanda de los antimicrobianos para tratar las diferentes enfermedades infecciosas.

¿Cómo es que las bacterias adquieren estos genes de resistencia?, estos se adquieren de madres a hijos, de forma vertical, de una bacteria resistente toda su progenie tendrá esa tasa resistencia, sin embargo, dado la capacidad de las bacterias de comunicación de la misma especie o diferentes especies, son capaces de transmitirse este material genético de forma horizontal, es decir una especie como escherichia coli y otra como pseudomona podrían transferirse resistencia microbiana que no necesariamente viniera de sus ancestros.

De forma conjunta también se ha observado que no solamente es la resistencia antimicrobiana, sino que con frecuencia viene acompañada de genes de resistencia a los metales pesados.

La activación de estos mecanismos de transferencia se da, por la presencia de antibióticos en concentraciones sub inhibitorias, lo cual hace que la expresión y las destreza de aquellas bacterias que ya poseen esos genes de resistencia y que bajo estas características permiten una mayor sobrevivencia y por lo tanto el estar representados de forma minoritaria pueden llegar a ser tan exitosas como para pre conservarse de forma mayoritaria.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Y no solamente es este evento aislado a través de plásmidos o de material extra cromosómico que confiera la resistencia, sino que además la estabilidad de esas clonas que tiene una capacidad de expresar los genes de resistencia en concentraciones sub inhibitorias, son las que están fuertemente ligadas a epidemias descritas.

Estos genes de resistencia en las bacterias en conjunto de microorganismos, lo que hoy se conoce como microbioma, indica que todos los organismos vivos y todo el contexto ambiental cuenta con su propio microbioma, mismo que está compuesto de diferentes microorganismos y de genes de resistencia, que al coexistir en un ambiente determinado, le da la particularidad de poderse perpetuar.

Esto quiere decir que no necesariamente una alta exposición a diferentes ambientes se traduce en una tasa de resistencia relevante, tal es el ejemplo del pollo que es una exposición muy pequeña, sin embargo, el impacto en la resistencia es cercana al 100%, por lo que todos organismos vivos, las actividades en la movilidad del humano, ya sea terrestre o por vía aérea, conllevan a la presencia de genes de resistencia que coexisten y se suman de todos estos ambientes.

Si bien esto se encuentra a nivel de humanos, también en el agua residual se observa que en todos ellos se encuentra presente la presencia de genes de resistencia, no obstante, esta tasa de resistencia es distinta en países en desarrollo, en los cuales esa tasa es superior que cuando se compara con países desarrollados, que si bien en todos está presente la tasa es de resistencia.

Sin embargo, se enriquecen a través del ciclo urbano del agua, debido a que la resistencia microbiana y sus genes que se utilizan en los hospitales, estos son desechados a través de las aguas residuales que se concentran en los hospitales a través del uso de los diferentes grupos de los antimicrobianos, por lo tanto se incorporan en el ciclo del agua que tienen que ver tanto con el influente como con el efluente y se van seleccionando los genes de resistencias en todos y cada uno de los ambientes como puede ser: el suelo, superficie profundidad y como los diferentes sistemas de agua, de los cuales también a través de la cadena alimentaria, estos genes de resistencia y de bacterias con resistencia se entremezclan en actividades cotidianas.

El aumento de la resistencia en el agua residual, se puede incrementar, debido a que México es el segundo país que tiene que ver con el uso del agua residual,



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

misma que al tratarse para su uso, puede incrementar desde 5 hasta 100 veces su tasa de resistencia, concentrando de forma importante en los tratamientos subsecuentes de esta agua residual.

Lo anterior se da, porque la distribución de los genes de resistencia en los elementos genéticos móviles, son capaces de concentrar el mayor número de bacterias a través de situaciones de estrés como es: el cloro o algún otro proceso físico-químico para la limpieza de esta agua residual, lo cual hace que estas bacterias se conjunten en espacios más pequeños, lo que facilita el intercambio de materiales recromosómico que con frecuencia va acompañado en tasas de resistencia.

Esta correlación se ve que es más importante a nivel de genes de resistencia que a nivel de géneros, debido a que esta interconexión de los diferentes microbiomas que se veían anteriormente de animales y humanos, se observa que tienen un impacto del resistoma que es el que confiere la resistencia a los antimicrobianos. (Ver diapositivas min. 56:22)

La importancia que se le ha dado a las manos en los dos últimos años, se debe a que numerosos estudios han demostrado que son el vehículo en la transmisión de bacterias, dado a que se tiene una colaboración muy estrecha con diferentes grupos de investigación y conociendo por estudios previos que la resistencia antimicrobiana de agua residual tiene que ver con México, ya que es el segundo país sin importancia en el uso del agua residual para la agricultura y producción de forraje, les interesó conocer cuáles eran las bacterias que portaran trabajadores que utilizan el agua residual utilizándolo y contrastándolo con otros tres grupos, como son: agricultores que utilizan agua subterránea y personal médico paramédico hospitalario y personas administrativas, aunado a esta pregunta, también se realizaron entrevistas para conocer cuáles eran los datos socioeconómicos y educativos que a este personal les ocupa.

De tal manera, que al cultivar a las bacterias mediante un lavado de manos de estas cuatro poblaciones, se observó que los individuos que trabajan con el agua residual, tienden a tener más hijos, tienen un menor nivel educativo en contraste con el personal médico, paramédico y/o administrativo y los años laborando, así como el nivel de higiene que estos llevan a cabo.

El CDC estima que para contraer el SARS-CoV-2 vía el agua recreacional es bajo, es importante estudiar el coronavirus en matrices de agua, debido a que es un indicador adelantado, anecdóticamente se ha descrito la transmisión de SARS-CoV-1 a través de aerosoles generados a partir del agua residual, los esfuerzos



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

para detectar la presencia de SARS-CoV-2 en agua residual están en proceso incluyendo la CDMX, y evidencias preliminares sugieren que el RNA viral puede detectarse en agua residual bajo ciertas condiciones, el asumir que SARS-CoV-2 sea infectivo en agua residual requiere mayor estudio.

El papel del agua en la diseminación de SARS-CoV-2, es: **1)** Estandarizar metodología eficaz para concentrar y detectar SARS-CoV-2 de matrices de agua, **2)** Evaluar la sobrevivencia de los virus en condiciones naturales de temperatura y tipo de agua, **3)** Garantizar la eficiencia de los distintos tratamientos de desinfección del agua para evitar la contaminación de las aguas residuales en áreas urbanas y hospitales, **4)** Evaluar las implicaciones de agua residual para la contaminación en la agricultura, y **5)** Establecer sistemas de vigilancia a través del monitoreo del agua residual como el potencia en la circulación del virus.

Dra. Rebeca López Marure, “Contaminación ambiental y materia particulada”.

La contaminación ambiental es la alteración desfavorable del entorno, debido a las acciones del hombre, al cambiar el patrón de energía, los niveles de radiación, la composición química y física de los elementos y la abundancia de los organismos.

La contaminación ambiental se compone, tanto de gases como de partículas, entre los gases se encuentran, los óxidos de sulfuro, óxido de nitrógeno, oxidantes (ozono), monóxido de carbono y entre las partículas se encuentran: los hidrocarburos, plomo, otros metales pesados y materia particulada.

La materia particulada o materias particulado, es una mezcla compleja de partículas diminutas y gotitas finas de líquido presentes en la atmosfera que difieren en tamaño, origen y composición química.

¿Cómo es que se produce el material particulado?, existen diferentes fuentes de producción de estos materiales, entre los que destacan las actividades industriales, los caminos sin pavimentar, restos de insectos y plantas, la construcción y las actividades agrícolas, la principal fuente de material particulado son: **1)** Los polvos de los caminos, **2)** Las emisiones vehiculares, **3)** La industria, y **4)** Las fuentes domésticas.

El material particulado se clasifica de acuerdo a su tamaño aerodinámico, es decir cómo se comporta en el aire, se clasifica en **PM₁₀**; que son partículas menores a 10 micrómetros, **PM_{2.5}**; partículas menores a 2.5 micrómetros, **PM₁** y **UFP**;



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

partículas ultrafinas que tienen un diámetro menor a 100 nanómetros, debido a su pequeño tamaño, todas estas partículas se han vinculado fuertemente con un impacto negativo en la salud.

El material particulado PM_{10} , está compuesto principalmente por hidrocarburos aromáticos policíclicos, por endotoxinas, mismos que son lipopolisacáridos provenientes de bacterias gram-negativas y también están formados por metales, principalmente algunos muy tóxicos como el plomo y debido a todos estos componentes del material particulado, se les ha atribuido una alta toxicidad.

La contaminación por material particulado del aire, se ha asociado fuertemente a varias muertes en todo el mundo, por ejemplo: muertes ocasionadas por infecciones respiratorias bajas, por enfermedad de pulmón obstructiva crónica por cáncer de pulmón y también se le ha asociado con eventos cerebrovasculares y con enfermedad isquémica del corazón. (Ver estudio min. 1:09:39)

El material particulado entra a través de las vías respiratorias, el material particulado grueso o PM_{10} , se queda atrapado en las vías superiores altas, mientras que el material particulado $PM_{2.5}$ que son partículas mucho más pequeñas, pueden alcanzar hasta los pulmones, el material particulado PM_1 llega hasta los alveolos y finalmente el **UFP**, puede alcanzar los vasos sanguíneos y así tener contacto con todos los órganos del cuerpo.

El material particulado, también puede llegar al cerebro, ya que las pequeñas partículas pueden entrar por la nariz y llegar hasta el nervio olfatorio y pasar hasta el cerebro, una vez en el cerebro, estas partículas pueden ser atacadas por varias células de la microglía, lo que genera un fuerte proceso inflamatorio y un gran daño cerebral, las partículas gruesas generalmente se quedan atrapadas en el moco y pueden ser eliminadas posteriormente.

Entre los principales efectos adversos del material particulado, se encuentra el fuerte estrés oxidativo que ocasionan, mismo que se asocia con una lipoperoxidación, con daño al ADN, lo que puede estar ocasionando apoptosis o cáncer, a un aumento en la peroxidación celular para producir asma y fibrosis, así como a un fuerte proceso inflamatorio, causando alteraciones fisiológicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis o asma, este fuerte proceso inflamatorio, también se ha asociado actualmente, con la enfermedad de COVID-19.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Debido a esta pandemia que se está sufriendo a nivel mundial, han surgido muchas preguntas alrededor de la posible interacción del virus, que ocasiona la enfermedad que es el SARS-CoV-2, con los diferentes tipos de material particulado.

La “*Sociedad Italiana de Medicina Ambiental (SIMA)*” planteó la hipótesis por primera vez de un posible vínculo entre el impacto dramático del brote de COVID-19 en el norte de Italia y las altas concentraciones de material particulado (PM₁₀ y PM_{2.5}) que caracterizan esta área.

La “*Escuela de Salud Pública de Harvard*” sugirió una fuerte asociación entre los aumentos en la concentración de material particulado y las tasas de mortalidad debido al COVID-19. (Ver estudios min 1:13:25)

¿Cómo es que el coronavirus y el material particulado pudieran estar influyendo en el alto contagio y en la propagación del virus?, se cree que debido a su pequeño tamaño los coronavirus pudieran estar interaccionando de alguna manera con el material particulado **PM_{2.5}** y **PM₁₀**, debido a que por sus componentes pudieran estar generando algunas cargas que puedan ser atractivas para los coronavirus.

Se demostró en un estudio, que el virus puede crear grupos con las partículas y ser transportado y detectado en el PM, por lo que el PM puede actuar como portador del virus, lo que pudo haber contribuido a la propagación del virus en entornos altamente contaminados como el norte de *Italia* y *Wuhan en China*.

El esquema de la posible transmisión viral a través de la exhalación humana en el PM, por ejemplo: gotas mayores a 5 micrómetros pueden alcanzar una distancia de entre 1 y 2 metros, gotas menores a 5 micrómetros y que se encuentran en forma de aerosol, pueden alcanzar distancias más largas entre 7 y 8 metros, sin embargo, la unión de estas pequeñas gotas al material particulado, puede estar influyendo en una mayor distancia de más de 8 metros, lo que podría estar ocasionando un aumento en el número de contagios en zonas altamente contaminadas por el material particulado.

Conclusiones:

El material particulado está fuertemente asociado con la aparición de enfermedades pulmonares, así como de otro tipo de enfermedades y también se está demostrando que este material particulado, puede estar asociado



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

fuertemente con el SARS-CoV-2 y ser así un factor que favorece la aparición del COVID-19. (Ver diapositiva min 1:17:46)

Dra. Selva L. Rivas Arancibia, “Contaminación ambiental neurodegeneración y COVID-19”.

Los efectos de bajas dosis de ozono sobre el cerebro, han sido estudiados durante mucho tiempo.

En el 2010 las diferentes concentraciones totales de ozono a las que se están expuestos diariamente y en donde se percibió que hubo días en los que se sobrepasó una parte por millón.

En el laboratorio se creó un modelo para estudiar contaminación ambiental y la respuesta del cerebro a esta contaminación, para lo que se utilizó una cámara hermética que tiene un difusor de ozono y un generador de ozono, el cual es regulado .25 partes por millón durante cuatro horas que es el tiempo en que son expuestos los animales a ozono y además este experimento se está monitoreando durante todo el tiempo.

¿Cómo entra el ozono al organismo?, principalmente por dos vías, al inhalarlo llega directamente al pulmón, incrementa los radicales libres en el pulmón y cuando la cantidad de ozono sobrepasa, o sea la cantidad de radicales libres de oxígeno generado secundariamente a la exposición de ozono o sobrepasa las defensas antioxidantes pulmonares, entonces van a pasar a las bases sanguíneas van a ser distribuidos a la circulación, también se generan citocinas a nivel del pulmón y entonces las especies reactivas y las citocinas pasan a la circulación y llegan al cerebro, la otra vía es a través de los receptores, o sea las neuronas receptoras del olfato y las cuales van a llegar al bulbo olfatorio y de ahí se va a distribuir a todo el cerebro.

Es importante mencionar que el estrés oxidativo causado por exposición a bajas dosis de ozono, va a producir un aumento en la oxidación de las proteínas, a partir de los 15 días de exposición, también produce un aumento en la peroxidación de lípidos, así como una disminución de los sistemas antioxidantes, por lo que la peroxidasa se ve disminuida en los últimos 60 y 90 días de exposición de ozono, causa también alteraciones en las concentraciones de la actividad del ozono.

Se utilizó el marcador P53, con el que se estudiaron tres estructuras cerebrales, mismas que fueron: Stratium, Hippocampus y Sustancia Nigra y se comparó el



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

grupo control, con lo que está sucediendo a los 30 días de ozono, en donde se demuestra que siempre hay un porcentaje de muerte celular, sin embargo, a medida que aumenta la exposición de ozono, la muerte celular se vuelve mucho más nociva.

Quando se trabaja con un factor de biogénesis mitocondrial, se ve como este factor se ve afectado por los diferentes tratamientos de ozono, cuando se usa el anticuerpo PGC1, en el que se expresa el núcleo de las células, debido a que hay una interacción entre la mitocondria y el núcleo muy importante, por lo que se ve cómo las células controles pueden expresar este factor y a medida que se van sucediendo los tratamientos, se ve una disminución muy importante. (Ver más estudios min 1:26:49)

Las señales redox, están causando cambios crónicos en el balance redox, mismos que van acompañado de bajas concentraciones de hormonas vitaminas y elementos trazas, que funcionan como elementos antioxidantes, lo que lleva a una respuesta inflamatoria, o sea, a una alteración en la regulación del sistema inmune, a bajas concentraciones de antioxidantes, causan una disminución en la capacidad de regular la inflamación, también va a producir que los pacientes se vuelven más vulnerables a la tormenta de citocinas, por lo que estos pacientes van a estar en desventaja para contrarrestar la infección por SARS-CoV-2.

Los virus de la influenza de la misma familia de SARS-CoV-2, causan elevación de biomarcadores de estrés oxidativo en sangre y orina:8-hidroideoxiguanosine, malondialdeido en F2-isoprostanos, debido a la capacidad del virus de inducir ROS y enzimas como NADPH oxidasas, Nox2 y xantina oxidasa, macrófagos alveolares, neutrófilos, etc., la contaminación ambiental está causando exactamente lo mismo.

También hay hallazgos neurológicos por la infección y que tienen que ver con los principales síntomas, que son: dolor de cabeza, perdida de olfato, perdida del gusto, deterioro en la visión, mareo, deterioro de la conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y convulsiones.

Dr. Luis Antonio Moreno Ruíz, “Contaminación ambiental, enfermedad cardiovascular y COVID-19”.

La contaminación del aire se encuentra dentro de las principales causas de muerte en el mundo, incluso por encima del hábito tabáquico, de la infección por el virus de VIH, malaria y tuberculosis, abuso de: alcohol, de drogas o algunos accidentes.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Dentro de los componentes de la contaminación, la contaminación del aire se encuentra por encima de la contaminación por agua o de la contaminación ocupacional e incluso la combinación de ambas.

Esto tiene un impacto desde el punto de vista global, tanto en la mortalidad como en los años de vida saludable perdidos, debido que *mientras se incrementa la edad en años*, se tiene una mayor exposición a estos contaminantes, lo cual *tiene un impacto en la mortalidad global estimada en millones anuales*, derivado de ellos los años de vida saludables perdidos se encuentra justamente en las primeras etapas de la vida.

Existen en el mundo diversos estudios que han tratado al respecto de identificar la fortaleza y la magnitud de la asociación entre la exposición a contaminantes ambientales y los desenlaces cardiovasculares mayores, tal cual *como ocurre en la pirámide de la evidencia*, en la **zona 1** se encuentran los estudios bien caracterizados y desarrollados metodológicamente, en donde se ha demostrado una fuerte asociación entre la contaminación y la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular, en la **zona 2** los estudios de menor fortaleza de asociación de contaminación con hipertensión, diabetes, infarto del miocardio no fatal, evento vascular cerebral y falla cardíaca, mientras que en la **zona 3** se encuentran los estudios de menor fortaleza metodológica y menor fuerza de asociación, en donde se ha buscado justamente, que la enfermedad tromboembólica y las arritmias ventriculares auriculares se deban a una mayor exposición a contaminantes del aire.

Estos estudios han demostrado que existen diferencias entre la exposición a corto plazo a días y a largo plazo de meses a años a estos contaminantes ambientales y los desenlaces principales son *fundamentalmente: la mortalidad cardiovascular*, se encuentra fuertemente asociado tanto en la exposición a corto y a largo plazo, mientras que *la causa cardiovascular* únicamente en la exposición aguda, *la enfermedad isquémica crónica del corazón y los síndromes coronarios agudos* se relacionan tanto con la exposición aguda, como con la exposición crónica, mientras que *la falla cardíaca y el evento cerebral* únicamente con la exposición aguda a contaminantes del aire.

Diversas instituciones a nivel internacional han establecido cuales son los puntos de cohorte para definir cuando esta exposición se convierte en no saludable o de mayor riesgo para desarrollar desenlaces cardiovasculares mayores, la "OMS" ha establecido el punto de cohorte en una exposición de *10 mcg por m³* al año, mientras que en los *EEUU* tienen un punto de cohorte de *12 mcg por m³* anuales y en Europa de *25 mcg por m³* al año, por lo que se considera que *la exposición a*



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

más de 30 mcg por m³, se encuentra fuertemente asociada con los desenlaces cardiovasculares mayores.

Esto ha provocado que se hagan algunos mapas justamente de cuáles son los países que tienen una mayor exposición a esto contaminantes ambientales, mismos que son: *Bangladesh, la India, Pakistán, China y Sudan*, son aquellos países que se encuentra con una exposición por arriba de 50 mcg por m³ de materia particulada de 2.5 micrómetros al año.

¿Cuáles son los mecanismos por los cuales estos contaminantes en el aire se asocian con las enfermedades cardiovasculares?, se debe a que la contaminación ambiental abarca la totalidad de ellos, mismos que son: el estrés oxidativo, la disfunción del endotelio, la inflamación, fibrosis del miocardio y la activación de factores protrombóticos, estos a su vez van a llevar a la enfermedad cardiovascular mayor, por enfermedad coronaria, evento vascular cerebral, insuficiencia cardiaca y mortalidad cardiovascular.

En esta revisión de “*Nat Cardiol 2020*”, se pueden identificar estos puntos fisiopatológicos pivote, una vez que el contaminante entra a la vía respiratoria se echan a andar los tres principales mecanismos de daño, que son: el estrés oxidativo, en el que existe un desbalance entre las especies reactivas de oxígeno – nitrógeno y los sistemas antioxidantes andrógenos y la inflamación del fenómeno inflamatorio.

Esto a su vez va a echar a andar mecanismos intermediarios, como: la producción de citocinas como la interleucina 1 e interleucina 6, el factor de necrosis tumoral alfa, un desbalance en el sistema nervioso autonómico, por activación permanente del sistema nervioso simpático a través de la activación del eje hipotálamo hipófisis adrenal.

Como mecanismos finales o terciarios se va a tener: la inflamación a nivel tisular, la activación del fenómeno trombótico, inestabilidad de las placas de aterosclerosis, daño endotelial, disfunción vascular y cambios epigenéticos que llevan a estos desenlaces mayores que incrementan este riesgo de mortalidad cardiovascular.

De acuerdo a un modelo se muestran cómo interactúan los tres mecanismos pivótales esenciales, que son: el estrés oxidativo, los mediadores biológicos inflamatorios y la translocación directa, por ejemplo: en una arteria coronaria lo primero que se va a tener es la disfunción del endotelio, que va a producir un desacoplamiento de la óxido nítrico sintasa y que al haber este estado de estrés



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

oxidativo, va a hacer que el óxido nítrico que se encuentra de manera normal en el endotelio y difundidos en músculo liso, se combine con ellos para formar peroxinitritos, también va a haber un incremento en las concentraciones de súper óxido que van a originar mayor desacoplamiento de la óxido nítrico sintasa, lo cual va a llevar como consecuencia la respuesta biológica de vasoconstricción, incremento en la proliferación de células del musculo liso y fenómeno proinflamatorio, por otra parte esto va a llevar a que el vaso se convierta en un vaso vulnerable, que puede ser que se rompa una placa y que esto favorezca la activación plaquetaria para la formación de trombo, que llevará finalmente al síndrome coronario agudo. (Ver más diapositivas min. 1:54:39)

Algunos países han creado algunas medidas para poder reducir la exposición personal a estos contaminantes que incluyen: la instalación de algunos filtros a nivel domiciliario, la utilización de máscaras personales, en permanecer dentro de casa cuando existen niveles altos de contaminación, la adición de suplementos dietéticos con altos niveles de antioxidantes exógenos y el ejercicio, pero realizado bajo ambientes controlados, donde no se tenga esta exposición a los contaminantes ambientales.

Algunos mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 puede generar una coagulopatía sistémica, las primeras observaciones llegaron de los estudios de “Clark y colaboradores”, en donde se reportó que hasta en un 31% de los sujetos, presentaban complicaciones trombóticas como punto final combinado, de ellos la mayor parte el 27% fueron por enfermedad trombótica venosa, mientras que el 3% eran debidos a embolismos arteriales, por lo que se puede afirmar que la infección por SARS-CoV-2 en la enfermedad COVID-19 produce una coagulopatía sistémica, que puede ser por trombosis venosa, arterial, o microvascular.

SARS-CoV-2 induce una coagulopatía sistémica a través de cinco mecanismos, los cuales son: **1) Disfunción endotelial**, **2) Fenómeno inflamación endotelial llamado endotelitis**, **3) Angiogénesis intususceptiva**, **4) Daño por complemento** y **6) Afección pericitos a nivel del corazón**.

En condiciones normales el endotelio tiene una probabilidad selectiva ante los diferentes nutrientes, impide que ocurra un fenómeno trombótico agudo a nivel endotelial y permite que haya una vascularidad adecuada, influido en forma de flujo laminar a nivel de los pequeños y grandes vasos. (Ver ejemplos min. 2:01:42)

Conclusiones:



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

1) Existe una alta prevalencia de exposición a contaminantes ambientales (PM_{2.5}, O₃, metales pesados) particularmente en países de bajos ingresos, **2)** Existe evidencia sólida de la asociación de exposición a contaminantes ambiente, tanto en su forma aguda como crónica y la mortalidad cardiovascular, así como el desarrollo de enfermedades cadiometabólicas, **3)** Las vías fisiopatológicas comunes incluyen: estrés oxidativo, disfunción endotelial, inflamación, protrombosis y fibrosis, **4)** Existen medidas que pueden reducir la exposición a contaminantes y en consecuencia la mortalidad debida a esta asociación, **5)** Los enfermos con COVID-19 tienen un riesgo incrementado de trombosis: venosa, arterial y/o microvascular, **6)** Los mecanismos de coagulopatía en COVID-19, son: disfunción endotelial, endotelitis, angiogénesis, efecto citopático, daño microangiopático, mediado por complemento, y **7)** La presencia de comorbilidades, como: diabetes, hipertensión o ECV en COVID-19 se asocia con complicaciones, más severa y en consecuencia con MACE.

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