

Directorio

D. en C. David Alejandro López de la Mora
Editor en Jefe

Equipo Editorial

D. en C. Alfredo Ramos Ramos
D. en C. Edgar Jair Mendivil Rangel
D. en C. Mayra Guadalupe Mena Enriquez
D. en C. Karla Janette Nuño Anguiano
MCP Cibeles Margarita Ciboney Sánchez Roque
D. en C. Adalberto Zamudio Ojeda
D. en C. Pablo Daniel Astudillo Sánchez
D. en C. Aimée Pérez Esparza
D. en C. Raúl Garibay Alonso
LQ Sergio Ruiz Rivera

D. en C. Gustavo Gómez Díaz
Corrección y Estilo

LDCG Karen Fernández Díaz
Diseño gráfico y Maquetación

Mtra. Marina Lizbeth Álvarez Rodríguez
Unidad de Vinculación

Dr. Ricardo Villanueva Lomelí
Rector del Centro

Mtra. Martha Alejandra Gutiérrez Gómez
Secretario Académico

Mtro. Tadeo Eduardo Hubbe Contreras
Secretario Administrativo

Mtra. Esperanza Marcela Hernández Aguayo
Coordinador de Extensión

D. en C. Alfredo Ramos Ramos
Director de la División de Ciencias de la Salud

D. en C. Karla Janette Nuño Anguiano
Jefe de Departamento de Ciencias Biomédicas

Acta de Ciencia en Salud Año 1, No. 2, Enero-Abril, es una publicación Cuatrimestral editada por la Universidad de Guadalajara, a través del Departamento de Ciencias Biomédicas por la División de Ciencias de la Salud, del CUTonalá. Avenida Nuevo Periférico número 555 Ejido San José Tatepozco, código postal 48525, Tonalá Jalisco, México. Teléfono 35403020, <http://www.udg.mx/>, david.lopezdelamora@cutonala.udg.mx, Editor responsable: David Alejandro López de la Mora. Reservas de Derechos al Uso Exclusivo 04-2015-121013411000-102, ISSN: 2448-7341, otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Licitud de Título: en trámite, Licitud de Contenido: en trámite, ambos otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Impresa por Consentido Publicitario, Calle Fermíni Riestra #1377, Colonia Moderna, Guadalajara, Jalisco. Éste número se terminó de imprimir en Enero de 2017, con un tiraje de 1,000 ejemplares. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Universidad de Guadalajara.

Acta de
Ciencia
en Salud



Prólogo

El objetivo de toda institución basada en procesos educativos siempre se fundamenta en la preservación y el crecimiento del conocimiento y la cultura, entendiendo lo anterior en los contextos del arte y la ciencia. El Centro Universitario de Tonalá, al igual que la Universidad de Guadalajara tiene como ejes fundamentales la educación y la difusión enfocada en dichos elementos.

La educación es uno de los factores con mayor influencia en el avance de la sociedad, al proveer individuos con cultura, espíritu y valores para impulsar el desarrollo de la nación. Por otro lado, incrementa los niveles de bienestar propiciando la igualdad social y alimentando la cultura de los individuos, elementos que se ven reflejados en la amplitud de oportunidades de crecimiento y en el impulso de la ciencia, la innovación y la tecnología. La educación estará siempre motivada por el avance en la ciencia, sus aplicaciones y los beneficios que ésta genera, promoviendo el avance no solo educativo sino económico e impulsando la productividad y la competitividad económica por medio de la relación estrecha en el binomio “educación-ciencia”.

El aula es el espacio por excelencia donde se generan los futuros investigadores, capaces de generar nuevo conocimiento o refutar parámetros o ideas establecidas, a partir de la resolución de preguntas y problemas en las diversas áreas del saber. Dichos conocimientos no deben quedarse en el laboratorio o espacio de recolección de información, sino que deben ser facilitados a la comunidad científica para posteriormente ser interpretados y puestos a disposición de la sociedad.

Por otro lado, la divulgación del conocimiento científico como parte del tercer eje de nuestra alma mater, permitirá que la población pueda informarse de manera confiable sobre un tópico de interés. Dicha información puede ser plasmada en diversos foros y formatos (infografías, carteles, videos, incluso a través de medios de comunicación).

Es decir, no hay mejor forma de mostrar el trabajo universitario sino a través de la expresión sinérgica de la educación, la ciencia y la difusión. Un reflejo de dicha sinergia es esta revista, la cual promueve la educación como un proceso mediante el cual se transmiten conocimientos, valores, costumbres y formas de actuar.

El incansable trabajo de investigadores, profesores y alumnos del Centro Universitario de Tonalá, permite la destacada publicación periódica de la revista “Acta de Ciencia en Salud”, que presenta información actualizada sobre investigación científica e innovación tecnológica y constituye un medio oficial de difusión científica para nuestra comunidad universitaria.

Para mí es un gran honor presentar la revista N° 2, la cual corresponde al primer periodo de 2017.

***Dra. Karla Janette Nuño Anguiano**
Jefe de Departamento de Ciencias Biomédicas*

Acta de
Ciencia
en Salud



Contenido

Patogénesis del Lupus Eritematoso Sistémico <i>Luna-Álvarez Mariana</i>	P.7
La radiación electromagnética de alta frecuencia en la medicina <i>Arechiga-Solís José Antonio</i>	P.14
Prevalencia de pacientes co-infectados por TB/VIH del Centro de Salud No. 4, SSJ; durante 2008-2016 <i>Miguel Ángel Hernández- Urzúa, Álvaro Esquivel -Iñiguez, Ana María Soto Morales</i>	P.20
Esclerosis múltiple y salud pública <i>Vázquez del Mercado-Sánchez Arely Gabriela</i>	P.27
Reporte de caso clínico de fístula preauricular recidivante y revisión de la biografía <i>Autor: Rodríguez-Sahagún Martha de Nuestra Señora de San Juan. Colaboradores. Cárdenas-Membrila, Ricardo Jiménez-Hernández, Angel Kary Morales-Casas, David Omar</i>	P.36
Comunidades de Práctica: Una estrategia para Salud Pública <i>Rizo-Curiel Genoveva, Salas-Salazar Laura Karina, Lozano-Kasten Felipe de Jesús, Vargas-Rodríguez Brenda Analí.</i>	P.40
Generalidades de la estadística <i>Rizo-Curiel Genoveva</i>	P.46
Estrategias terapéuticas con RNA de interferencia para enfermedades hepáticas <i>López-de la Mora David Alejandro, Sánchez-Roque Cibeles M. Ciboney</i>	P.51
Enfermedad de Tay-Sachs <i>López-de la Mora David Alejandro, Sánchez-Roque Cibeles M. Ciboney</i>	P.63
Dosis ENARM <i>10 preguntas guía</i>	P.63
Guía para la elaboración del manuscrito	P.72



Patogénesis del Lupus Eritematoso Sistémico

Luna-Álvarez Mariana¹

¹Universidad de Guadalajara

Para citar este artículo:

Luna-Álvarez Mariana. (Enero 2017). Patogénesis del Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista Acta de Ciencia en Salud*, 2(1), 7-13.

Resumen:

El lupus eritematoso sistémico, es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la producción de anticuerpos antinucleares por las células plasmáticas. Aunque la patogénesis de la enfermedad es muy compleja, muchas investigaciones han arrojado información acerca de los factores genéticos que vuelven a una persona susceptible a padecer la patología. Mecanismos que involucran hiperreactividad tanto de los linfocitos B como de los linfocitos T, así como polimorfismos en varios receptores involucrados en la activación del sistema inmune, niveles anormales de citocinas, defectos en la eliminación de detritos celulares y anomalías en la selección negativa de los linfocitos, se relacionan para crear un ambiente inmunológico adecuado en el que se pueda desarrollar la enfermedad.

Palabras clave: Lupus, autoinmunidad, linfocito B, linfocito T, célula dendrítica, autoanticuerpos, complemento, citocinas, receptores Fcγ.

Abstract:

Systemic lupus erythematosus is a systemic autoimmune disease that is characterized by the production of antinuclear antibodies by plasma cells. Although its pathogenesis is really complex, there are a lot of investigations that have contributed to get more information about the genetic factors that turn a person susceptible to have the disease. Several mechanisms that include B and T cells hyper-reactivity, polymorphisms in receptors involved in the activation of the immune system, abnormal cytokine levels, inappropriate handling of cellular debris and dysfunction in negative selection of lymphocytes, act together to create an adequate immunologic environment in which the disease can be triggered.

1. Introducción

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria crónica, multifactorial y multisistémica que por lo general aparece en mujeres de 20 a 40 años de edad y se caracteriza por fiebre, debilidad, artritis, erupciones cutáneas, lesión de

membranas serosas y disfunción renal. Las personas afectadas pueden producir autoanticuerpos contra gran variedad de antígenos tisulares, como DNA, histonas, eritrocitos, plaquetas, leucocitos y factores de la coagulación.

Esta enfermedad vascular del colágeno está marcada por periodos de remisión alternados con periodos de exacerbación y progresión de la enfermedad [1].

Debido a que es una enfermedad multifactorial, se ha propuesto que la interacción de factores tanto ambientales como hormonales lleva a la expresión de la enfermedad en una persona genéticamente predispuesta. Si se tiene la predisposición genética, un detonante inmunológico propio y una activación efectiva del sistema inmunitario entonces se puede manifestar LES [2]. El LES es más frecuente en mujeres afroamericanas e hispanas que en caucásicas [3].

Según el American College of Rheumatology, por lo menos 4 de los siguientes criterios deben ser positivos para un diagnóstico definitivo de LES: 1. Erupción malar. 2. Erupción discoide en las mejillas. 3. Fotosensibilidad. 4. Úlceras mucocutáneas no dolorosas. 5. Artritis no erosiva en por lo menos 2 articulaciones. 6. Disfunción renal evidenciada con proteinuria. 7. Anticuerpos Antinucleares positivos en suero. 8. Daños neurológicos. 9. Serositis evidenciada como pleuritis o pericarditis. 10. Alteraciones hematológicas. 11. Disfunción inmunológica [4].

No se conoce su etiología. Su patogénesis involucra la disfunción de los linfocitos B, linfocitos T, células dendríticas, así como la liberación de materiales nucleares proinflamatorios de células necróticas y la formación de anticuerpos antinucleares (ANA) y complejos inmunes de éstos con ADN, ARN y otras proteínas nucleares [4]. A grandes rasgos, las células dendríticas le presentan autoantígenos a células T anormales autoreactivas que se activan y co-estimulan a las células B hiperreactivas que comienzan a producir una gran variedad de autoanticuerpos.

Cada vez se tiene más conocimiento acerca de las vías celulares y moleculares que median la patogénesis del Lupus eritematoso sistémico.

2. Patogénesis del Lupus eritematoso sistémico

A pesar de que la etiología del LES se desconoce, se tienen estudiados varios genes que juegan un importante rol en la susceptibilidad y el desarrollo de la enfermedad. Los genes involucrados, juegan papeles importantes en el funcionamiento de los lin-

focitos B, linfocitos T, células dendríticas; así como también pueden ser componentes del complemento, citocinas, etc. Esto demuestra que los mecanismos que están involucrados en la patogénesis de LES no se excluyen mutuamente, sino que operan juntos y en momentos determinados del desarrollo de la enfermedad [5].

Se debe aclarar, que marcadores genotípicos de LES pueden variar de acuerdo a los grupos étnicos [3].

LES se caracteriza principalmente por una actividad excesiva por parte de los linfocitos B, un funcionamiento anormal de los linfocitos T que resulta en defectos de la muerte celular programada, producción atípica de proteínas que intervienen en vías de señalización y manejo inapropiado de los detritos celulares [1].

El paradigma de todo éste complejo proceso radica en que las células dendríticas le presentan auto-antígenos a las células T autorreactivas, las cuales muestran patrones anormales de activación con incremento de la supervivencia y muy poca regulación, lo que las lleva a ayudar más a las células B. Las células B que además son más reactivas de lo normal, debido a la falta de suficientes receptores inhibidores, se convierten en células plasmáticas y empiezan a producir autoanticuerpos. Simultáneamente, el aumento de la apoptosis de las células lleva a un exceso de detritos celulares que no se maneja adecuadamente por los mediadores solubles ni por las células fagocíticas, lo que resulta en la creación de más complejos inmunes que luego se depositan en los tejidos [6].

Este paradigma o explicación secuencial de la patogénesis de LES, involucra muchos factores que se pueden analizar por separado, como se hará a continuación.

Genes que intervienen en la presentación de antígenos

La región del cromosoma 6 llamada complejo mayor de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés, major histocompatibility complex), consiste en genes dispuestos en una tira larga de DNA y que se divide en 3 subgrupos llamados MHC de clase I, MHC de clase II y MHC de clase III. Los subgrupos I y II codifican las proteínas de membrana presentadoras de antígeno llamadas antígenos de histocompatibilidad leucocitaria (HLA). El subgrupo III codifica,

por su parte algunas proteínas que realizan funciones inmunitarias, algunos componentes del complemento (C4, C2 y factor B) y algunas citocinas inflamatorias (TNF- α y TNF- β). En cuanto a los MHC de clase II, se ha visto conexión entre los alelos HLA-DR2 y HLA-DR3 con LES. Se consideran como genotipos del doble o triple de riesgo para desarrollar LES: HLA-DRB1*0301 y HLA-DRB1*1501 [5]. Se cree que el mecanismo al que se debe esto es que estos alelos tienen cierta “preferencia” para presentar autoantígenos a las células T colaboradoras, lo cual lleva a una respuesta anormal por parte de las células T [1,5,6,10].

Disfunción de las células T

En cuanto a las células T, se cree que su activación anormal está ligada a la expresión anormal del antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico (CTLA-4). Éste receptor, que es un homólogo estructural de CD28, es el más importante en cuanto a la regulación negativa de las células T y juega un rol muy importante en cuanto a la prevención de enfermedades autoinmunes promoviendo la anergia de los linfocitos T. CTLA-4 actúa de dos formas, transmitiendo señalización negativa intracelular o antagonizando competitivamente a CD28 que media una señal coestimuladora en la activación de la célula [1,6,7]. La expresión deficiente de CTLA-4 conlleva a una activación prolongada de la célula T y se ha demostrado que se asocia con susceptibilidad a LES [5,6,7].

Otra anomalía de las células T que puede llevarlas a ser más reactivas es un polimorfismo en el gen PTPN22 que codifica una tirosina fosfatasa linfocítica que previene la activación espontánea de estas células [2,4,6].

Se ha comprobado también, que las células T de las personas con LES no producen cantidades suficientes de Interleucina-2 después de ser estimuladas. Ésta citocina se requiere para la “muerte celular inducida por activación”. El responsable de la supresión de la transcripción de IL-2 es el gen modulador de la respuesta de c-AMP el cual se une al promotor de IL-2 y suprime su transcripción [6,8]. Con la deficiencia de IL-2, las células T reguladoras tampoco son capaces de inhibir la reacción inmunitaria contra los antígenos propios.

Las células T de los pacientes con LES, expresan a sobremanera ciclo-oxigenasa 2, la cual incrementa su supervivencia previniendo la “muerte celular inducida por activación”. Así mismo, se sobreexpresa la molécula coestimuladora de superficie CD40L que contribuye, en el momento de interactuar con CD40 en la superficie de la célula B, a la producción de autoanticuerpos, por medio de la activación de la célula B [6,8].

Disfunción de células B

No se tiene clara la causa exacta de la hiperreactividad de las células B pero se sospecha que hay 4 principales motivos para su mal funcionamiento. Entre estos se encuentran la hiperreactividad intrínseca que incluye la facilidad de activación de la célula y la selección negativa de las células B, la deficiente inmunoregulación, y una producción anormal de citocinas por otras células inmunitarias [9]. Tampoco se tiene claro si todos estos defectos en la función de las células B son intrínsecos o son secundarios a la inflamación.

Las anomalías en las células B se pueden observar tanto en las células B inmaduras, en las células B vírgenes, en las células plasmáticas y en las células B de memoria.

Los “puntos de control” para el desarrollo adecuado de las células B se pueden dividir para fines prácticos en centrales y periféricos. Básicamente, los centrales son aquellos involucrados en controlar que no se permita la proliferación a células B autoreactivas (los encargados de la “selección negativa”), y los periféricos son aquellos que cuando la célula B autorreactiva ya escapó a los centrales, se encargan de volverla anérgica o evitar su proliferación en caso de que reconozca un autoantígeno. Se sabe que los dos “puntos de control” tienen defectos importantes en los pacientes con LES.

Se ha demostrado que una característica de LES es que no hay una selección adecuada durante el desarrollo de células B inmaduras a células B maduras vírgenes. A pesar de que se ha llegado a la conclusión de que la existencia de autoanticuerpos se debe a que hay defectos en los “puntos de control contra la autoinmunidad”, cabe la posibilidad que la verdadera

razón de ésta falta de control se deba simplemente a la gran cantidad de activación policlonal de las células B que alcanza a “saturar” los mecanismos de control de la autoinmunidad y no a la falla en los puntos de control [9].

En cuanto a las células B de memoria en LES se ha visto que el repertorio de receptores de la célula B (BCR) se encuentra con hipermutaciones somáticas exageradas y con una alta tasa de edición de los receptores. Sin embargo los BCR de células B vírgenes no se encuentran con este rasgo de hipermutación en sus receptores, sugiriendo que las anormalidades en el repertorio de receptores se desarrollan después de la exposición al antígeno y la diferenciación a células B de memoria, y no durante la formación de BCR de las células B vírgenes [9,11]

Las mayoría de las células B autorreactivas son resultado de una hipermutación somática y el resto son resultado del fallo en la tolerancia central. La hipermutación somática es un proceso que se lleva a cabo en los centros germinales cuando las células B se exponen a un antígeno y su fin es generar células con afinidad más alta por el antígeno, las cuales se seleccionan en el mismo centro germinal [9].

Otra hipótesis es que en los centros germinales se acumula una gran cantidad de restos celulares (debido a deficiencias en cuanto a la eliminación de detritos celulares que se comentan más adelante) y que existe el riesgo de que se puedan seleccionar positivamente células B autorreactivas en éste ambiente debido a que las células T colaboradoras hiperreactivas presentan éstos autoantígenos a las células B en los centros germinales [9].

LES se caracteriza también por un incremento en la cantidad de células plasmáticas circulantes que indica la falta de regulación de la homeostasis de estas células. Así mismo, las células plasmáticas circulantes expresan genes variables de la cadena pesada de las inmunoglobulinas altamente mutados.

Las células B de memoria, también pueden actuar como células presentadoras de antígenos y son totalmente capaces de activar células T de memoria [2,4,9,11].

Función anormal de mediadores solubles

Una deficiente opsonización y eliminación de los

detritos celulares, que son una fuente de nucleosomas parcialmente degradados, pueden llevar a una gran abundancia de autoantígenos. El hecho de que haya una eliminación deficiente de restos celulares puede llevar a la acumulación de estos en los tejidos y la necrosis secundaria de los restos puede contribuir a la inflamación crónica que se observa en la enfermedad [2,4,6,12].

Durante la apoptosis, una gran cantidad de proteínas y material genético (DNA y RNA) son escindidos para facilitar modificaciones (metilación, fosforilación, ubiquitinización, citrulinación) de los autoantígenos. Normalmente las células apoptóticas se remueven rápidamente mediante fagocitosis antes de que liberen sus contenidos modificados. En LES, la eliminación de las células apoptóticas está alterada por varios mecanismos, y sus contenidos modificados se exponen al sistema inmune en la superficie celular, lo que resulta en el reconocimiento de éstos como antígenos ajenos. Las células dendríticas se activan por los autoantígenos modificados y lleva a una respuesta inmunológica mediada por autoanticuerpos [2,12,13].

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva, media la fagocitosis de restos celulares apoptóticos bajo condiciones normales, y polimorfismos en ese gen (CRP-4) se asocian también con LES [4,6,14]. Esto se debe a que los defectos en la eliminación de los productos de la apoptosis pueden aumentar la disponibilidad de autoantígenos.

El complemento

En cuanto a la cascada del complemento, se ha visto relación estrecha entre deficiencias de C1q, C2, C3 y C4 con la susceptibilidad a LES [2,4,5,6,11,12]. Se sabe que el complemento participa en la prevención de la autoinmunidad mediante la unión de algunas de sus proteínas a los detritos celulares, que de otra forma servirían como fuente de autoanticuerpos, y los remueven de la circulación [4].

Se han asociado con LES niveles bajos de lectina de unión a manosa (MBL) en suero. Esto es debido a un polimorfismo en el promotor del mismo gen; se cree que se asocia con el desarrollo de LES por su

probable papel en la desaparición de detritos celulares vía activación del complemento [6].

Receptores Fcγ

Los detritos celulares son principalmente eliminados por células del sistema reticuloendotelial.

Los receptores de fragmentos cristalizables (FcRs), se encuentran en la superficie de las células del sistema inmune, incluyendo las del sistema reticuloendotelial, y se unen a la región Fc de las inmunoglobulinas. Los FcRs se unen al tipo más común de inmunoglobulina (IgG). Éstos receptores se pueden clasificar en receptores de alta afinidad y receptores de baja afinidad y en receptores activadores o inhibidores, dependiendo de la vía de señalización que utilicen. Hay tres clases principales de FcγRs: FcγRI, FcγRII y FcγRIII. La clase dos se subdivide en FcγRIIa, b y c, y la clase tres en FcγRIIIa y b; esto porque exhiben diferencias importantes en la afinidad a IgG y en su distribución en los tejidos [13].

Se cree que variantes alélicas de los receptores Fcγ afectan su afinidad a las subclases respectivas de IgG, alterando así funciones importantes de éstas células como la fagocitosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y eliminación de complejos inmunes. Entre estos receptores, los que se ha encontrado que presentan polimorfismos que figuran como de alto riesgo para desarrollar LES son: FcγRIIa, FcγRIIIa, FcγRIIIb y FcγRIIb [6,12,13].

El principal receptor de Fc inhibidor es FcγRIIb y se expresa en monocitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y linfocitos B (donde inhibe su proliferación y activación). El mal funcionamiento de FcγRIIb resulta en la acumulación de células plasmáticas autoreactivas, porque es el principal regulador de éstas. FcγRIIb es crítico para mantener un balance entre una respuesta inflamatoria eficiente o autoinmunidad [13].

En cuanto a FcγRIIa, se sabe que tiene dos alelos codominantes, uno con más afinidad que otro a IgG2, que es un débil activador de la vía clásica del complemento y por lo tanto necesita de gran afinidad por parte de FcγRIIa para eliminar IgG2 que contenga complejos inmunes. Es por eso que cuando se expresa el alelo con menos afinidad (el que contiene

arginina en lugar de histidina en el aminoácido 131), confiere susceptibilidad a LES.

También se asocia como un alelo con susceptibilidad a LES, el que tiene fenilalanina en lugar de valina en el aminoácido 176 de FcγRIIIa debido a que la afinidad para unir IgG1, IgG3 e IgG4 es menor [6,13].

Citocinas

Las citocinas juegan un rol importante en la regulación de la inflamación. Muchas de éstas citocinas se han visto involucradas en la patogénesis de LES. Las citocinas son indispensables en la ya mencionada señalización de los FcRs. Las citocinas regulan las señales de activación e inhibición de estos receptores y juegan un papel importante controlando las funciones inmunitarias de monocitos y linfocitos B. Se han obtenido resultados de monocitos de humanos, que muestran que TNFα, IL-10 e IL-13 reducen la actividad transcripcional del promotor de FcγRIIb, y esto a largo plazo aumenta la susceptibilidad a la autoinmunidad [4,13,15].

Se sabe también que la regulación a la baja de las respuestas de las células B, está mediada por la actividad de 4 receptores inhibidores: CD22, FcγRIIb, CD72 y el receptor de tipo inmunoglobulina (PIR). Se tiene conocimiento de que a altas concentraciones, IL-4 aumenta la respuesta inmune del linfocito B porque reduce la expresión de los 4 receptores inhibidores a nivel de mRNA [15,18].

Se ha relacionado con susceptibilidad a LES la citocina IL-21. Polimorfismos tanto en ésta citocina como en su receptor se asocian a la patología debido a que la IL-21 tiene un papel importante en la co-estimulación de las células B para diferenciarse en células plasmáticas [15]. La IL-17 juega un papel similar en la patogénesis de LES debido a que junto con BAFF, controlan la supervivencia y la proliferación de las células B así como su diferenciación en células plasmáticas [8,15,16].

Es estimulador de linfocitos B (BAFF) es una citocina esencial para la supervivencia de las células B inmaduras. Los pacientes con LES tienen niveles elevados de BAFF comparados con individuos sanos [15,16].

Los niveles séricos de IL-6 están elevados en pacientes con LES y el incremento está correlacionado con la severidad de la enfermedad. Tanto los linfocitos B como los linfocitos T de pacientes con LES, producen grandes cantidades de IL-6. Así mismo, se ha comprobado que las células B producen espontáneamente receptores para IL-6. La IL-6 tiene una gran habilidad para promover la activación y diferenciación de las células [11,15].

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), es producido por una gran variedad de células, incluyendo macrófagos, monocitos, células B y células T. Dependiendo de las condiciones, TNF α puede mediar vías proinflamatorias o antiinflamatorias según el receptor al que se una. Su receptor TNFR1 puede activar vías apoptóticas y antiinflamatorias y TNFR2 promueve respuestas antiinflamatorias [15]. Los niveles de TNF α también se encuentran elevados en pacientes con LES y los niveles se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Se cree que TNF α promueve funciones inmunoregulatoras sistemáticas pero media la inflamación localmente [4,5,15].

El IFN α tiene funciones inmunoregulatoras muy importantes; activa células dendríticas, promueve la proliferación, supervivencia y diferenciación de los monocitos; promueve la diferenciación de células B a células plasmáticas, previene la apoptosis de células T citotóxicas activadas, suprime las células T reguladoras, promueve la actividad de las células NK y modula la señalización mediada por citocinas de todas estas células [15]. Los niveles de IFN α sérico están elevados en los pacientes con LES. Se cree que la contribución del IFN α en la enfermedad, es promoviendo la activación de la célula B, la producción de anticuerpos, el cambio de clase y sobretodo, se ha demostrado que el IFN α es un gran promotor de la supervivencia de las células B autorreactivas debido a que puede prevenir la apoptosis de la misma y promover su proliferación aún en ausencia de estímulos mitógenos. También se cree que debido a la gran cantidad de IFN α que producen las células presentadoras de antígenos, las células T reguladoras no son capaces de llevar a cabo una supresión eficiente de la inflamación y de la proliferación de células T [11,15].

En cuanto la regulación de la vía del IFNI se sabe que está implicado un miRNA (cadenas simples de

RNA reguladoras de la expresión génica). Se trata del miR146a, que se encuentra más bajo en éstos pacientes y por lo tanto no regula adecuadamente la expresión de IFNI. [6].

Intermediarios reactivos relacionados con LES

Los intermediarios reactivos son moléculas de vida corta formadas por reacciones químicas y que son capaces de modificar de forma rápida otras moléculas actuando así como moléculas señalizadoras importantes en las funciones celulares. Uno de éstos intermediarios reactivos es el óxido nítrico (ON), que se sabe tiene un papel fundamental en la patogénesis del LES [4,17]. El óxido nítrico es un radical libre permeable a la membrana que se forma por la enzima óxido nítrico sintasa tipo II (iNOS) y que es inducible en diversas células del sistema inmune, principalmente macrófagos. Dependiendo su concentración en los diferentes tipos celulares es su potencial patogénico o meramente fisiológico.

Cuando iNOS se encuentra en un ambiente con baja concentración de arginina, produce superóxido (SO), en vez de NO, y ambos al estar en proximidad durante su formación al combinarse forman peroxinitrito (ONOO-) que es capaz de matar patógenos intracelulares y células tumorales.

Se ha demostrado una correlación significativa entre los marcadores de producción de NO sistémico y LES. Se ha propuesto que dos polimorfismos en NOSII son los que predisponen a la producción exagerada de NO en respuesta a enfermedad [17].

Se cree que en LES el mecanismo mediante el cual el NO es patogénico es debido a la creación de epítopos nuevos de autoantígenos mediante la nitración de autoantígenos nativos mediada por ONOO-, esto lleva a una multiplicación de la producción de autoanticuerpos [4,17].

En un estudio con ratones MRL/lpr se demostró que la formación de complejos inmunes, el depósito de los mismos en los tejidos, y la activación del complemento no dependen de la actividad de iNOS [17].

3. Conclusión

Hasta ahora, se tienen grandes conocimientos acerca de la patogénesis del lupus eritematoso sistémico,

pero se sabe que se necesitan más investigaciones para entender por completo la patogénesis de ésta enfermedad debido a que es una enfermedad multi-génica. Si bien se sabe qué tipo de células están implicadas, qué mutaciones intervienen en la susceptibilidad de la enfermedad, aún faltan muchas vías inmunológicas y moleculares por investigar para poder tener un panorama más claro acerca de LES. Cada uno de los factores que contribuyen a que se desarrolle ésta enfermedad se deben conocer más a fondo para poder crear blancos terapéuticos que brinden mejores resultados.

Referencias

- [1] Robinson M, Sheets Cook S, Currie L: Systemic lupus erythematosus: A genetic review for advanced practice nurses. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2011, 23:629–637.
- [2] Tiffin et al.: A diverse array of genetic factors contribute to the pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013 8:2.
- [3] Atisha-Fregoso Y, Jakez-Ocampo J, Llorente L: Systemic lupus erythematosus in Hispanics. *Autoimmunity* 2011, 44 (7):555-561.
- [4] Perl A: Systems biology of lupus: Mapping the impact of genomic and environmental factors on gene expression signatures, cellular signaling, metabolic pathways, hormonal and cytokine imbalance, and selecting targets for treatment. *Autoimmunity*, February 2010; 43(1):32–47.
- [5] Rahman A, Isenberg D A.: Systemic Lupus Erythematosus. *The New England Journal of Medicine* 2008, 358:929-39.
- [6] Kyttaris V et al.: Systems biology in systemic lupus erythematosus: Integrating genes, biology and immune function. *Autoimmunity* 2006, 39(8):705-709.
- [7] Fernández-Ponce C, Hernández-Martínez JD, Silvera-Redondo C: Ctlα-4. A Molecule that inhibits activation of T lymphocytes. *Salud Uninorte*, 2006, 22(2): 168-181.
- [8] Tsokos G C.: Systemic Lupus Erythematosus. *The New England Journal of Medicine* 2011, 365:2110-21.
- [9] Dorner T, et al.: Mechanisms of B cell autoimmunity in SLE. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:243.
- [10] Relle M, Schwarting A: Role of MHC-Linked Susceptibility Genes in the Pathogenesis of Human and Murine Lupus. *Clinical and Developmental Immunology* 2012, vol. 2012, 15 pages.
- [11] Pathak S, Mohan C: Cellular and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus: lessons from animal models. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:241.
- [12] Kyttaris V: Systemic Lupus Erythematosus: From Genes to Organ Damage. *Methods Mol Biol.* 2010, 662:265–283.
- [13] Jovanovic V et al.: Fcγ receptor biology and systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2009, 12:293-298.
- [14] Flesher D., Sun X., Behrens T., Graham R., Criswell L.: Recent advances in the genetics of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2010, 6: 461–479.
- [15] Jacob N, Stohl W: Cytokine disturbances in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:228.
- [16] Doreau A et al.: Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Immunology* 2009, 10(7):778-787.
- [17] Oates J: The biology of reactive intermediates in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2010, 43(1):56-63.
- [18] Yuan J, Yu M, Cao A-L, Chen X, Zhang L-H, et al.: A Novel Epitope from CD22 Regulates Th1 and Th17 Cell Function in Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS ONE* 2013, 8(5): e64572.

La radiación electromagnética de alta frecuencia en la medicina

Arechiga-Solís José Antonio¹

¹Servicio de Medicina Nuclear, Centro Medico Nacional de Occidente,
Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

*jarechigasyes@gmail.com

Para citar este artículo:

Arechiga-Solís J. A. (Enero 2017). La radiación electromagnética de alta frecuencia en la medicina.
Revista Acta de Ciencia en Salud, 2(1): 14-19.

Resumen:

En la actualidad, ya se cuentan con un gran número de investigaciones, experimentos, reglamentaciones, filosofías y normas, que nos ayudan a emplear la radiación ionizante de una manera más segura y responsable, por lo que se han minimizado los riesgos de daño biológico producido por la Radiación Electromagnética de Alta Frecuencia. En los hospitales de todo el mundo se utiliza la radiación ionizante para la elaboración de estudios de radio diagnóstico y el personal encargado de ello, debe tener cierta capacitación y adiestramiento puesto que es el principal responsable de un buen manejo de material radioactivo. En este artículo, nos encargaremos de hacer un recuento o resumen de los aspectos más importantes y fundamentales de la protección radiológica, con esto nos referimos a la protección no únicamente del personal ocupacionalmente expuesto, sino también de los pacientes y es que, la protección al paciente va de la mano a la protección del mismo personal.

Abstract:

At present, already have a large number of investigations, experiments, regulations, philosophies and standards that help us use ionizing radiation in a safe and responsible manner, so the risks are minimized biological damage from the High Frequency Electromagnetic Radiation. In hospitals worldwide ionizing radiation for the development of diagnostic studies and radio personnel performing these studies used, should have some training and instruction as it is primarily responsible for good management of radioactive material in this article, we'll make a count or summary of the most important and fundamental radiation protection, with this aspect we refer to the protection not only of occupationally exposed, but also patients and the protection patient goes hand in hand with the protection of the same staff.

Keywords: Radiación electromagnética de alta frecuencia, ionización, medicina nuclear.

1. Introducción

1.1. Biología de la Radiación

La Biología de la Radiación es la disciplina encargada de estudiar los efectos que produce la Radiación Electromagnética de Alta Frecuencia (REAF) en

los seres vivos, así como la secuencia de eventos que ocurren después de haberse absorbido la energía de esta radiación ionizante y las consecuencias de los daños biológicos producidos en los seres vivos.

El cuerpo humano es un sistema que está compuesto de una gran diversidad de células, las cuales son susceptibles al daño producido por la radiación, esto es conocido como radiosensibilidad. Las células responden de diferente forma dependiendo del tipo de radiación, cantidad de dosis y tipo de células, por ejemplo; estudios recientes han demostrado que las células madre embrionarias humanas reaccionan de manera diferente ante la radiación ionizante que las células humanas adultas [1].

Existen exploraciones médicas en las cuales se somete al paciente a técnicas en las que se utiliza radiación ionizante, y no únicamente él está sometido a esta ionización, sino también el Personal Ocupacionalmente Expuesto (POE) mismo que debe estar plenamente consciente que corre mayor riesgo que el paciente, dado que estará expuesto constantemente a la radiación ionizante a lo largo de su vida laboral, por lo tanto debe incluir en su formación académica el conocimiento básico de la célula, su composición, mitosis, meiosis, apoptosis, así como los efectos adversos que la REAF produce en ella, además de llevar un entrenamiento y constante re-entrenamiento en protección radiológica así como actualizar su conocimiento en dicho tema, esto no únicamente para protección del paciente y del medio ambiente, también para protección de sí mismo y del personal que lo rodea en su área de trabajo [2], así como también someterse a estudios de laboratorio y medición de dosimetría anual. Existen un amplio número de recomendaciones periódicas basadas en estudios e investigaciones hechas por la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP), mismas que pretenden la regulación de las normas correspondientes en las instalaciones que manejen este tipo de radiación.

1.2. ¿Qué es la Radiación Electromagnética de Alta Frecuencia?

La Radiación Electromagnética está clasificada de acuerdo a su frecuencia y longitud de onda, esto es lo que le da su característica principal pues puede ser ionizante o no ionizante. Entre los tipos de radiaciones no ionizantes se encuentra la luz visible, cuya frecuencia y longitud de onda son de unos 300 THz y 1 micrómetro de distancia entre cada onda respectivamente, este tipo de radiación es considerado de baja frecuencia y no ionizante, sin embargo nosotros en este artículo, nos ocuparemos de hablar de la

radiación electromagnética que es de alta frecuencia y por lo tanto ionizante. Este tipo de radiación tiene frecuencias mayores a 3 PHz y pueden llegar hasta los 3000 PHz, como es el caso de los rayos cósmicos, los cuales han resultado todo un reto para los países más desarrollados que se interesan en navegación espacial puesto que en los viajes espaciales, los astronautas que han sido expuestos a los rayos cósmicos han regresado con lesiones en médula ósea y afección en la activación de los osteoclastos, dando como resultado osteoporosis inducida por la radiación [3].

En este artículo nosotros nos centraremos en la radiación ionizante utilizada para fines médicos, por lo tanto a partir de este momento cuando hablemos de la REAF nos referiremos a radiación α , β , rayos X y rayos γ , siendo este tipo de radiación la que se emplea comúnmente en los métodos de exploración médica.

1.3. Radiólisis del agua y daño celular

La radiación ionizante daña en forma directa (afectando el DNA) o en forma indirecta (radiólisis del agua) a la célula, produciendo efectos biológicos a través de radicales libres altamente reactivos, productos de la radiólisis de las moléculas de agua (fig. 1), siendo este el primer daño que produce la REAF. Existen teorías y diversas investigaciones en las que se asegura que este tipo de daño celular es detonante de producción de células cancerígenas y defecto genético [4], así como de apoptosis, la cual es un proceso bioquímico y molecular activo de muerte celular programada tras irradiación u otros daños [5].

La célula es la unidad básica y fundamental de todos los seres vivos, así pues es esencial para la vida. En nuestro organismo existen diferentes tipos de células, cada tipo con una función específica, sin embargo todas trabajan en conjunto para contribuir con la homeostasis.

Es importante resaltar que el daño biológico producto de la REAF no se da necesariamente a el sistema en su totalidad, sino que depende de la radiosensibilidad de las células. Las células altamente diferenciadas son resistentes a la radiación y las células inmaduras y poco diferenciadas son más radiosensibles. Los franceses Bergonie y Tribondeau

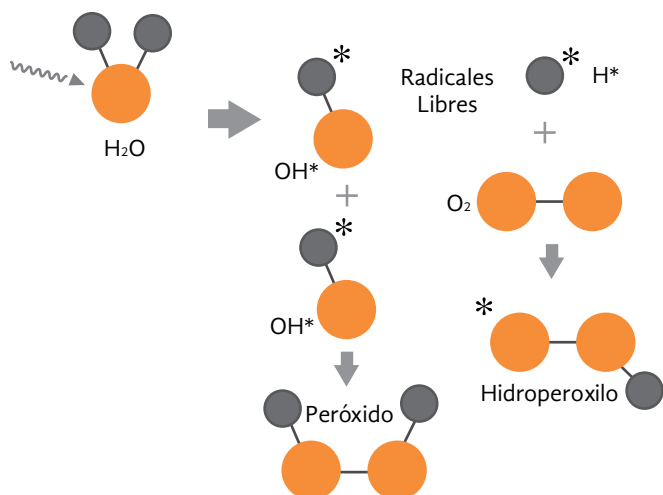


Figura 1. En la Radiólisis del agua, cuando un fotón de rayos X o γ interactúa con la molécula pueden producirse los siguientes resultados: A partir de la molécula del agua se forman un ion par (H^+ y OH^+) y 2 radicales libres (H^* y OH^*), un radical libre OH^* (hidroxilo) puede unirse a otro y formar peróxido de hidrógeno (H_2O_2), o a su vez puede formarse un radical hidroperoxilo (HO_2^*) con la unión de un radical H^* y oxígeno molecular O_2 , el peróxido de hidrógeno y el hidroperoxilo son sustancias dañinas para la célula, y estas reacciones pueden desencadenar reacciones en el DNA produciendo daño biológico y apoptosis.

(Francia, 1906) estudiaron los efectos que produce la radiación al incidir sobre células testiculares de ratón, observaron que las células germinales con gran número de mitosis, tenían un mayor número de alteraciones con respecto a las células intersticiales, mitóticamente menos activas, gracias a este descubrimiento establecieron la siguiente ley: “la radiosensibilidad de la célula es directamente proporcional a su actividad reproductiva e inversamente proporcional a su grado de diferenciación” esto es que, la radiación afecta principalmente a las células que se están reproduciendo o tienen menor madurez de especialización o diferenciación, por consiguiente la fase de vida humana en la que somos más susceptibles a la radiación es en el estado embrionario, puesto que el embrión-feto está conformado por una gran cantidad de células inmaduras y poco diferenciadas, sobretodo antes de la semana 36 cuando no están desarrollados en su totalidad los órganos. Conocer esto es de suma importancia para el POE que esta encargado de la realización de estudios de radiodiagnóstico, dado que en investigaciones recientes ya se ha determinado que la

REAF puede ocasionar diferentes tipos de mutaciones somáticas, así como en las células hematopoyéticas fetales son producidas lesiones y rupturas de las cadenas del ADN [1], en ocasiones cuando es necesario realizar estudios de radio diagnóstico a la madre, es obligatorio interrogarle con respecto a las semanas de gestación que han transcurrido, para evitar daños en el producto.

Además del descubrimiento hecho por Bergonie y Tri-bondeau, también se sabe que existen otros factores que hacen radiosensibles a la células, estos son, su estado metabólico, estado de división celular y su estado de nutrición, así como los diferentes etapas de su división, las células que no han alcanzado una madurez total, son más sensibles que las ya maduras.

1.4. Radiosensibilidad Celular

- Son sensibles: linfocitos T, eritroblastos, espermatogonias, mielocitos, células de las criptas intestinales, células germinales de la epidermis, células de la mucosa gástrica y células endoteliales de pequeños vasos.

- Medianamente sensibles: osteoblastos, osteoclastos, ostiocytes, condroblastos, folículos ováricos primitivos, es-permatocitos y espermátides, espermatozoides, granulocitos, así como las células superficiales del tracto gastrointestinal.

- Moderadamente resistentes: células de conductos glandulares, fibroblastos, endotelio de grandes vasos, eritrocitos.

- Relativamente resistentes: fibrocitos, células reticulares, condrocitos, fagocitos.

- Resistentes: células musculares y del sistema nervioso.

Contando con este conocimiento, la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardas ha indicado que en los servicios en los que se manejan fuentes de radiación ionizante del tipo cerrada o abierto, todos los POE se deben realizar chequeos y monitoreo continuos, para así evitar los efectos determinísticos y erradicar casi en su totalidad los efectos estocásticos, entre estos estudios se incluyen estudios laboratoriales como; Biometría hemática, placas radiológicas de tórax y lecturas de dosimetría mensual y dosimetría anual.

Existen tejidos que son radiosensibles (la glándula tiroidea y las gónadas), por lo tanto se debe tener un primordial cuidado utilizando blindaje (generalmente plomo), para evitar que POE resulte afectado.

Al momento de realizar cualquier estudio en el que se encuentra involucrada REAF, es importante que el personal que está realizando el procedimiento tome en cuenta la cantidad de dosis administrada dependiendo de la zona que se va a explorar y la edad del paciente, dado que se ha demostrado que en los infantes, la radiosensibilidad es mucho mayor que en los adultos, a corta edad son más susceptibles de producir células cancerígenas, existen investigaciones en las que se investigaron a los niños sobrevivientes de las bombas nucleares que recibieron una dosis de 50-100 mGy, calculada con la distancia en que fueron expuestos a la radiación, asociándose este evento como un riesgo para desarrollar malignidad de células tiroideas, persistiendo incluso hasta por cuatro décadas después de la exposición [6]. Después del accidente en la planta nuclear de Fukushima en el año 2011, fueron liberadas al ambiente grandes cantidades de yodo radioactivo, por lo tanto es importante tomar precauciones para evitar decesos por cáncer de tiroides, sobretodo es necesario estar atentos en los niños y jóvenes adultos, puesto que ellos son los más propensos a desarrollar este tipo de padecimiento en esta etapa de su vida [7].

2. Datos históricos de protección radiológica

El Comité Internacional de Protección de los Rayos X y del Radio, establecido en 1928 por el Congreso Internacional de Radiología, fue el primer organismo preocupado por establecer normativas y recomendaciones para una adecuada protección radiológica, este comité fue rebautizado en 1950 y hoy se le conoce el nombre de Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP por sus siglas en inglés).

La protección radiológica inició prácticamente desde que se comenzaron a ver efectos determinísticos en personal médico como daños evidentes en la piel, en estos momentos el eritema era la Unidad para medir la exposición a la radiación (tabla 1) [8]. Las recomendaciones del ICRP, se basaron en una reducción de horas trabajo para el personal médico ocupacionalmente expuesto, su equivalente era de unos 1000

milisievert (mSv) por año, en ese momento se desconocían los efectos estocásticos, por lo que en 1954 el personal de radiología en Norteamérica comenzó a sufrir efectos derivados de la sobreexposición a la radiación siendo afectado con cáncer.

Los primeros indicios de leucemia comenzaron a aparecer en los sobrevivientes de los ataques con bombas nucleares de Hiroshima y Nagasaki alertando al ICRP el cual obtuvo una nueva visión de las afecciones derivadas de la sobreexposición a la REAF, por lo que en 1956 se fijó un límite anual de 50 mSv en POE y 5 mSv por año al público [5]. En la actualidad para nuestro país la dosis permitida por año para el POE es de 50 mSv y al público de 1 mSv por año.

El organismo encargado de regular las normas de protección radiológica en nuestro país es la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardas (CNSNS), la cual basa sus principios en las recomendaciones del ICRP, y reglamenta el manejo de fuentes radiactivas cerradas o abiertas, mediante las Normas Oficiales Mexicanas y el Reglamento General de Seguridad Radiológica.

3. Conceptos básicos y criterios de protección radiológica

En la actualidad se conocen ampliamente los efectos que la radiación ionizante provoca en el ser humano, sin embargo los métodos que emplean este tipo de radiación se siguen llevando a cabo en hospitales de todo el mundo, siendo una herramienta valiosa en la determinación diagnóstica de ciertas patologías, los pacientes que son sometidos a este tipo de exploraciones reciben un gran beneficio de su uso a pesar de que la intervención de radiaciones ionizantes en ellos hace necesario tener en cuenta la presencia de un factor de riesgo.

1900-1930	Dosis de eritema en la piel (SED)
1930-1950	Dosis de tolerancia
1950-1977	Dosis máxima posible (MPD)
1977-1991	Equivalente de dosis efectiva (H_E)
1991-Presente	Dosis Efectiva (E)

Tabla 1. Evolución de la protección radiológica y su terminología.

Para que estas prácticas produzcan más beneficios netos que riesgos o perjuicios, fue necesario difundir una filosofía de protección radiológica la cual es imprescindible en el manejo de fuentes abiertas o cerradas y disminuye el riesgo potencial de efectos secundario a corto o largo plazo. La filosofía se basa en el concepto ALARA, esta palabra es el acrónimo de “as low as reasonably achievable” o “tan bajo como sea razonablemente posible” refiriéndonos con esto a la cantidad radiación a la que vamos a exponer al paciente y a nosotros mismos en el momento de practicar técnicas que conllevan el uso de fuentes de radiación. Un ejemplo de esto es la dosis que se le administran los pacientes en los servicios de medicina nuclear al hacer exploraciones “in vivo” la cual tiene que ser lo más baja posible, sin embargo no tan baja como para que el estudio tenga una mala calidad y sea difícil de interpretar por el personal médico.

Para llevar a cabo estos procedimientos es necesaria plena justificación puesto que se expondrá a un ser humano a fuentes de radiación ionizante.

Para llevar a cabo dichas técnicas es necesario basarnos en los siguientes principios:

-Principio de justificación: Cualquier decisión que altere la situación de exposición a radiación debería producir más beneficio que daño.

-Principio de optimización de la protección: La probabilidad de recibir exposiciones, el número de personas expuestas, y la magnitud de las dosis individuales deberían mantenerse tan bajas como sea razonablemente alcanzable, teniendo en cuenta factores económicos y sociales.

-Principio de aplicación de límites de dosis: En situaciones de exposición planificada para fuentes reguladas, que no consistan en exposiciones médicas de pacientes, la dosis total de cualquier individuo no debería exceder los límites pertinentes recomendados por la Comisión [5].

Es importante resaltar que con las adecuaciones que se han hecho en las últimas décadas a los criterios de administración de radiofármacos y estudios asociados con fuentes radioactivas, los riesgos de producir cáncer en una persona que fue sometida a este tipos

estudios es por lo general muy pequeños, así como los daños genéticos son prácticamente nulos [9].

4. Reforzando el organismo para disminuir daños producidos por la radiación

En la actualidad ya se cuenta con varias investigaciones en las cuales se ha descubierto que ciertas vitaminas y antioxidantes nos ayuda a reforzar los mecanismos antioxidantes del organismo para que el POE y demás personas que hayan sido expuestas a la REAF, reduzcan los riesgos y por ende los daños provocados por la ionización.

Existen datos obtenidos en experimentos que fueron realizados en laboratorio con técnicas “in vitro” e “in vivo”, además de algunos estudios hechos en seres humanos, en los cuales se descubrió que se pueden formular mezclas de antioxidantes en la dieta y elevando el glutatión en dosis apropiadas, se pueden proteger los tejidos normales contra las mutaciones somáticas, cáncer y defectos de nacimiento hereditarios. Por lo tanto el POE así como los pacientes que son sometidos a tratamientos con radioterapia, pueden incorporar en su dieta estas mezclas de antioxidantes y así disminuir el riesgo de daño biológico producido por la radiación ionizante [10].

En otras investigaciones se ha determinado que la talidomida es un inhibidor del efecto del β FGF, VEGF, TGF- β y las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α y el inhibidor de la 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A que previene la disfunción celular endotelial manteniendo una actividad anticoagulante en la superficie celular y disminuyendo el estrés oxidativo[11], el cuál es el incremento elevado de radicales libres que excede la capacidad de los mecanismos antioxidantes que se dan en el organismo.

5. Conclusión

Desde que el Dr. Roentgen descubrió la radiación ionizante en 1895, ésta se ha convertido en un reto para el personal médico, puesto que si bien se pueden emplear para fines terapéuticos y de diagnóstico obteniendo grandes beneficios, también la humanidad ha aprendido de una forma brutal los efectos dañinos que esta causa en grandes cantidades o por un largo

periodo de exposición, sin embargo los avances científicos nos ha ayudado a crear normas y filosofías para minimizar el daño biológico producido por la REAF y nos resulta paradójico decir que un detonante de las células cancerígenas como lo es la radiación ionizante, también es utilizado para combatir este mismo mal, como en las sesiones de radioterapia. Esto nos ayuda a comprender que los beneficios obtenidos de este tipo de radiación dependen de la dosis y el tiempo de exposición, la protección radiológica se encuentra en una línea muy delgada entre los beneficios y el daño biológico, misma que no debemos romper.

Nomenclatura

CNSNS: Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardas

ICRP: Comisión Internacional de Protección Radiológica

REAF: Radiación Electromagnética de Alta Frecuencia

POE: Personal Ocupacionalmente Expuesto

Referencias

- [1] Mykyta Sokolov, Ronald Neumann. Lessons Learned about Human Stem Cell Responses to Ionizing Radiation Exposures: A Long Road Still Ahead of Us. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 15695-15723
- [2] Artículo 159. De los requisitos y obligaciones del personal ocupacionalmente expuesto. Reglamento general de seguridad radiológica. Estados Unidos Mexicanos; 22 Noviembre 1988 (texto vigente)
- [3] Jeffrey S. Willey, Shane A. J. Lloyd, Gregory A. Nelson, and Ted A. Bateman. Ionizing Radiation and Bone Loss: Space Exploration and Clinical Therapy Applications. NIH-PA. 2012 July 21:1-16
- [4] Marvin Goldman, PhD, Davis. Ionizing Radiation and Its Risks. *WEST. J. MED.* 1982;137 (6):540-547
- [5] Anonymous. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Annals of the ICRP.* Ed 103. ICRP Publication; 2007
- [6] Bridget Sinnott, Elaine Ron, Arthur B. Schneider. Exposing the thyroid to radiation: A review of its current extent, risks, and implications. *PMC.* 2010: 1-46
- [7] Lawrence T. Dauer, Pat Zanzonico, R. Michael Tuttle, Dennis M. Quinn, and H. William Strauss. The Japanese Tsunami and Resulting Nuclear Emergency at the Fukushima. *J. Nuc. Med.* September 1, 2011; vol. 52 (no. 9): 1423-1432
- [8] Mary Alice Statkiewicz Sherer, Paula J. Visconti PhD, and E. Russell Ritenour PhD Workbook for Radiation Protection in Medical Radiography. 6Ed. Mar 9, 2010
- [9] A Hernández Vitoria, P E Millán Cebrián, S Navarrete Campos, y J Banzo Marroco Dosis absorbida de radiación en exploraciones de medicina nuclear y riesgos asociados *Rev. Esp. Med. Nuclear.* 1993 ; vol. 12,1 :13-19
- [10] N Prasad, Phd, C Cole, Phd And M Haase, Md. Radiation protection in humans: extending the concept of as low as reasonably achievable (ALARA) from dose to biological damage. *Br J Radiol.* 2004 : 97-99
- [11] López AI, Aréchiga CFII, Bañuelos RII, Barbosa OYI, Sánchez SHIII , Lazarova ZIVMem. Impact of the oxidative stress on cutaneous lesions caused by ionizing radiations *Inst. Investig. Cienc. Salud.* Junio 2012; Vol. 8(1) : 89-99

Prevalencia de pacientes co-infectados por TB/VIH del Centro de Salud No. 4, SSJ; durante 2008-2016

Miguel Ángel Hernández- Urzúa*^{1,2}, Álvaro Esquivel -Iñiguez³, Ana María Soto Morales⁴.

¹Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Universitario Tonalá, Universidad de Guadalajara.

²Academia de Disciplinas Básicas Biomoleculares, Campus Vallarta, Universidad Guadalajara LAMAR.

³Departamento de Epidemiología, Programa de Prevención y Control de Tuberculosis, Centro de Salud No. 4, Secretaría de Salud Jalisco.

⁴Laboratorio Clínico, Centro de Salud No. 4, Secretaría de Salud Jalisco.

*angel.hernandez@academico.udg.mx

Correspondencia:

* Miguel Ángel Hernández- Urzúa

Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Universitario Tonalá, Universidad de Guadalajara.
Av. Nuevo Periférico No. 555 Ejido San José Tatepozco, C.P. 48525, Edificio: Salud. Tonalá, Jalisco, México.

Para citar este artículo:

Hernández-Urzúa, Miguel Ángel et al. (Enero 2017). Prevalencia de pacientes co-infectados por TB/VIH del Centro de Salud No. 4, SSJ; durante 2008-2016. *Revista Acta de Ciencia en Salud*, 2(1): p. 20-26.

Resumen:

Objetivo: Describir la asociación de tuberculosis y VIH/SIDA en pacientes pertenecientes al Programa de Prevención y Control de Tuberculosis, del Centro de Salud No. 4, de la Secretaría de Salud Jalisco, ubicado en Guadalajara, Jalisco.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. Fueron incluidos todos los pacientes con diagnóstico confirmado de ambas infecciones, sin exclusión por sexo o edad, entre Enero de 2008 y Noviembre de 2016. Los datos se procesaron con el programa Excel. Se evaluaron frecuencias, medias, porcentajes y prevalencias.

Resultados: El promedio anual de coinfectados fue de 32,2%. El 89,8% de los sujetos eran hombres. Se observó que el diagnóstico más frecuente fue la

tuberculosis pulmonar, con un 53%. El 62,8% de los pacientes coinfectados fueron curados de la TB. Un 9,8% de los individuos fueron trasladados a otras instituciones médicas, un 7,8% abandonó el programa, y un 19,6% falleció a causa de la co-infección.

Conclusiones: Los resultados de este estudio resaltan la importancia de realizar una búsqueda activa de ambas enfermedades para obtener un diagnóstico temprano de las infecciones por VIH, los contagios por tuberculosis y la identificación de aquellos pacientes coinfectados, con la finalidad de reducir su probabilidad de muerte.

Palabras clave: Prevalencia, Tuberculosis (TB), Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Co-infección.

Abstract:

Objective: To describe the association between tuberculosis and HIV/AIDS in patients belonging the Tuberculosis Prevention and Control Program of Health Center No. 4, from Jalisco Secretary of Health, located in Guadalajara, Jalisco.

Methods: A descriptive and retrospective study was carried out. We included all patients with both confirmed infections, without exclusion diagnosis by sex or age, between January 2008 and November 2016. Data were processed with the Excel program. Frequencies, averages, percentages and prevalence were evaluated.

Results. The annual average of coinfectad was 32.2%. The 89.8% of the coinfectad subjects were

men. The most frequent diagnosis was pulmonary tuberculosis, with 53%. 62,8% of coinfectad patients were cured of TB. The 9,8% of individuals were transferred to other medical institutions, 7,8% left the program, and 19,6% died of coinfection.

Conclusions: The results of this study highlight the importance of an active search for both diseases to have access to an early diagnosis and identification of those co-infectad patients, in order to reduce risk of death.

Keywords: Prevalence, Tuberculosis (TB), Human Immunodeficiency Virus (HIV), Co-infection.

1. Introducción

La Tuberculosis (TB), es una enfermedad infecciosa causada por el Mycobacterium tuberculosis (MTB), que se transmite de una persona a otra por medio de la vía aérea. Habitualmente, la bacteria afecta los pulmones, lo cual provoca tos severa, fiebre y dolor en pecho (1). De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2009, el número de nuevos casos de tuberculosis, fue de 9.4 millones, con 1.3 millones de defunciones (2).

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), es un retrovirus que ataca a los linfocitos T del sistema inmunitario (3). La trasmisión se realiza a través de los mecanismos: sexual, sanguíneo o perinatal. En las primeras semanas después del contagio, algunos individuos permanecen asintomáticos, mientras que otros presentan una afección de tipo gripal, con fiebre, cefalea, erupción y dolor de garganta. A medida que la infección debilita a las defensas del organismo, el sujeto puede presentar otros signos y síntomas, tales como inflamación de los ganglios linfáticos, fiebre, diarrea, tos y pérdida de peso. El estadio más avanzado de esta enfermedad se conoce como SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) (4). En el 2009, la cantidad estimada de

casos de infección por VIH a nivel mundial fue de 33.3 millones; de los cuales, 1.8 millones murieron por SIDA (5).

Ambas infecciones poseen un sinergismo mortal (6). El VIH promueve la progresión de una infección por tuberculosis reciente o latente y, la tuberculosis acelera el curso de la enfermedad por VIH (7, 8). En el 2009, se estimaron 1.1 millones de casos de co-infección TB/VIH, de los cuales 400,000 fallecieron. Las cifras globales de asociación TB/VIH demuestran que 11% de los casos nuevos de TB y 12% de muertes por TB en adultos son atribuibles a la infección por VIH (9, 10). El objetivo de este trabajo fue describir la asociación de tuberculosis y VIH/SIDA en pacientes pertenecientes al Programa de Prevención y Control de Tuberculosis, del Centro de Salud No.4 (CS4), de la Secretaría de Salud Jalisco (SSJ), ubicada en Guadalajara, Jalisco, entre los años 2008 y 2016.

2. Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, en donde se incluyeron todos los pacientes con

diagnóstico confirmado de ambas enfermedades infecciosas, sin exclusión por sexo o edad, de la base de datos del Programa de Prevención y Control de Tuberculosis, del Centro de Salud No. 4, SSJ; entre Enero de 2008 y Noviembre de 2016.

Se definió como caso de tuberculosis “a la persona en quien se establece el diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar y se clasifica en caso confirmado o caso no confirmado, por bacteriología o histopatología” (11). El diagnóstico de VIH/SIDA se realizó a través de dos muestras positivas por la técnica de ELISA o el equivalente para VIH, y confirmación por Western Blot (12). La recolección y presentación de los datos se hicieron conforme a los principios de confidencialidad y reserva que señala la NORMA Oficial Mexicana NOM-040-SSA2-2004, en materia de información en salud. Los datos se procesaron por medio del programa Excel Starter 2010 de Microsoft. Se hizo un análisis a nivel descriptivo, donde se evaluaron frecuencias, medias, porcentajes y prevalencias.

3. Resultados

Un total de 183 pacientes con TB fueron atendidos dentro del Programa de Prevención y Control de Tuberculosis entre 2008 y 2016. Los datos sobre la incidencia anual de tuberculosis y co-infección TB/VIH en el Centro de Salud No. 4, SSJ, se presentan en la Tabla 1, con un porcentaje de co-infectados que osciló entre 25,0% y 41,7 %. El promedio anual de co-infectados fue de 31,9%.

Se identificaron 59 pacientes (32%) con diagnóstico de co-infección TB/VIH entre Enero de 2008 y Noviembre de 2016 (Figura 1). Cincuenta y tres (89,83 %) pacientes eran hombres, con un rango de edad entre 24 y 60 años y promedio de 36,9 años. Seis pacientes (10,17%) eran mujeres, con un rango de edad entre 31 y 51 años y promedio de 40 años. La prevalencia calculada para los sujetos co-infectados fue de 32,2 %.

En la Figura 2, se muestra la frecuencia de casos de co-infección TB/VIH según la presentación clínica de la tuberculosis. Se observó que el diagnóstico más frecuente en este grupo de pacientes fue la tuberculosis pulmonar, con un 53%. En el 45% se encontró

TB extrapulmonar. En sólo el 2% de los casos, se identificó TB en más de dos órganos y se consideró diseminada.

La Figura 3 muestra la distribución porcentual de las causas de egreso de pacientes co-infectados por TB/VIH del CS4, SSJ. El 62,8 % de los pacientes fueron dados de alta del Programa de Prevención y Control de Tuberculosis debido a que después del esquema de tratamiento, sus baciloscopias resultaron negativas. Un 9,8% de los sujetos co-infectados fueron trasladados a otras instituciones médicas, mientras un 7,8% abandonó el programa. El 19,6% de los pacientes falleció a causa de la coinfección.

4. Discusión

En nuestro estudio encontramos que la coinfección es más prevalente en la población masculina, para representar un 89,8%, lo cual concuerda con Villarreal et al (13), quienes obtuvieron 83,4 %; con Laguardia et al (14), que reportaron 79,7%, y con Arenas et al (15), que informaron un 83,2%. En otras palabras, la razón hombre: mujer fue de 9:1 en los casos de co-infección TB/VIH. Estos resultados pueden deberse en gran parte, a que los casos nuevos de VIH se mantienen en hombres que tienen sexo con hombres.

En nuestra investigación encontramos que la media de la edad de los pacientes con TB/VIH resultó ser de 37 años. Similarmente, otros estudios han reportado mayor afectación en la población joven adulta (14-16). Esto demuestra que la infección altera principalmente a la población en edad laboral activa.

Una prevalencia de 32,2% de sujetos co-infectados con TB/VIH fue calculada en éste estudio. En el año 2009, el promedio regional de co-infección TB/VIH reportado fue de 17% (9). El elevado número reportado por nosotros posiblemente se debe a que el Centro de Salud No. 4, es un lugar de concentración y atención de los pacientes derivados de otras instituciones del sector salud.

En distintos trabajos se afirma que en los individuos infectados por VIH es más frecuente la TBC extrapulmonar (13, 17). En general, la localización pulmonar es más frecuente en los pacientes con cifras

elevadas de LT CD4 y se aprecia un mayor número de localizaciones extra-pulmonares y de tuberculosis diseminadas en los casos con cifras menores de LT CD4 (18). Sin embargo, nosotros observamos tuberculosis pulmonar, en el 53% de los pacientes; TB extrapulmonar en el 45% y TB diseminada en el 2% de los casos. Las frecuencias sobre la presentación clínica de tuberculosis en los pacientes coinfectados concuerdan con los datos obtenidos por Villarreal (13), en donde se observó una presentación pulmonar de 66,1% y una extrapulmonar de 16,1%, y con Castilla (19), que mostró 68,9 % de presentación pulmonar y 31,1% extrapulmonar. Además, en el estudio de Denis (20), la manifestación clínica predominante fue la pulmonar con 64,4%, seguida por la mixta con 20% y la extrapulmonar con 15,6%. Estos datos sugieren que la mayoría de las presentaciones extrapulmonares tienen un foco pulmonar inicial, desde el cual se disemina el bacilo a sus siguientes blancos. Asimismo, se debe tener en cuenta que la tuberculosis pulmonar ha sido tradicionalmente de mayor prevalencia a través del tiempo (21), en México y en la ciudad de Guadalajara.

Entre las manifestaciones clínicas extrapulmonares, la más frecuente fue la presentación ganglionar en el 19% de los casos, lo que concuerda con distintos estudios (13, 14, 17, 20). Esto puede ser debido a que la diseminación a partir del chancro de inoculación sub-pleural se realiza a través de la vía linfática, lo cual produce rápidamente una infección en los ganglios linfáticos.

La terapéutica contra la tuberculosis en pacientes con VIH/SIDA es la misma y sigue los mismos principios que en personas inmunocompetentes. En nuestra investigación el 62,8% de los pacientes coinfectados por TB/VIH fueron curados de la tuberculosis. La Organización Mundial de la Salud indica enfrentar las 2 infecciones (TB/VIH) de manera integral y conjunta (9), ya que si se logra mejorar el tratamiento de la TB, los pacientes infectados con VIH ganarán 2 años más de vida y dejarán de ser una fuente de contagio para las demás personas (22, 23). Asimismo, iniciar la terapia antirretroviral antes o durante el tratamiento contra la TB, reduce el riesgo de muerte casi un 60% en el ámbito clínico (24). Los programas nacionales deben ampliar la cobertura de la terapia antirretroviral para sujetos VIH positivos, con el fin de controlar la doble epidemia.

La tuberculosis es la causa de muerte de una de cada tres personas con SIDA en el mundo. En nuestra investigación encontramos que un 19,6% de los pacientes falleció por la co-infección, lo que concuerda con los estudios de Denis et al (20) y Cortés et al (25), en donde la mortalidad fue de 20%. En las Américas, se estima que el 9.5% de las muertes por TB están asociadas al VIH (9). Nuestros resultados podrían deberse a una demora en la realización del diagnóstico correcto, en los pacientes que son captados en etapas muy avanzadas de la enfermedad. El riesgo de muerte por TB en un paciente con VIH es de 2 a 4 veces mayor, en comparación con un paciente con TB y sin VIH. En el modelo patogénico de la “pareja peligrosa”, el impacto de la co-infección VIH y tuberculosis es bidireccional. La infección por el VIH induce la expresión de marcadores de activación inmune, tales como CD38, CD70 y HLA-DR, que debilitan las respuestas de células T contra antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*. Mientras tanto, el MBT infecta los macrófagos alveolares residentes que responden a través de la producción de niveles elevados de TNF - α , IL- 1 e IL- 6, lo cual da lugar a una mayor replicación del VIH, se acelera la progresión de la infección hacia SIDA, y con ello a la muerte (26-29).

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentran: la restricción precisión de los datos de las historias clínicas, las cuales fueron realizadas hace años; el estudio podría ser multicéntrico para mejorar la calidad de la información, y la validez y aplicabilidad de la misma. Además, no se contaba con los datos de recuento de células CD4+ y cargas virales, debido a algunos obstáculos de las áreas prestadoras de salud y la baja oportunidad para el acceso a las pruebas. No se obtuvo un registro del tratamiento antirretroviral específico que recibieron los pacientes, ni de muchos criterios diagnósticos concomitantes.

Según los datos obtenidos por nosotros, resulta importante realizar una búsqueda activa de ambas enfermedades para obtener un diagnóstico temprano de las infecciones por VIH, los contagios por tuberculosis y la identificación de aquellos pacientes coinfectados (TB/VIH), con la finalidad de reducir su probabilidad de muerte. Entre las prioridades de investigación se incluyen: una mayor comprensión de los mecanismos inmunopatogénicos subyacentes a

las exacerbaciones mutuas de las infecciones por tuberculosis y VIH para combatir las efectivamente, y la optimización de las modalidades de tratamiento para minimizar complicaciones; por ejemplo, el Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) en TB y las interacciones fármaco-fármaco.

Bibliografía

1. Seung Heon Lee. Tuberculosis Infection and Latent Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016 Oct; 79(4): 201–206. Published online 2016 Oct 5. doi: 10.4046/trd.2016.79.4.201
2. Global Tuberculosis Control. A short update to the 2009 report. Geneva: WHO; 2009. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44241/1/9789241598866_eng.pdf
3. Sereti I, Altfeld M. Immune activation and HIV: an enduring relationship. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 Mar;11(2):129-30.
4. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014; 384(9939):258-71.
5. UNAIDS. Fact Sheet - 2014 Global HIV Statistics. Disponible en http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/factsheet/2014/20140716_FactSheet_en.pdf
6. Candice K. Kwan and Joel D. Ernst. HIV and Tuberculosis: a Deadly Human Syndemic. *Clinical Microbiology reviews*, 2011, 24(2): 351–376
7. Riou C, Strickland N, Soares AP, Corleis B, Kwon DS, Wherry EJ, Wilkinson RJ, Burgers WA. HIV Skews the Lineage-Defining Transcriptional Profile of Mycobacterium tuberculosis-Specific CD4+ T Cells. *J Immunol*. 2016 Apr 1; 196(7): 3006-18.
8. Zuri A. Sullivan, Emily B. Wong, Thumbi Ndung'u, Victoria O. Kasprovicz, William R. Bishai. Latent and Active Tuberculosis Infection Increase Immune Activation in Individuals Co-Infected with HIV. *EBioMedicine*. 2015 Apr; 2(4): 334–340.
9. Organización Panamericana de la Salud. Coinfección TB/VIH: Guía Clínica. Versión actualizada – 2010. Washington, D. C. OPS, 2010.
10. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, Dye C. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1009-21.
11. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013. Para la prevención y control de la tuberculosis.
12. Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-2010. Para la prevención y el control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
13. Villarroel L, Rabagliati R, Elvira Balcells M, Karzulovic L, Pérez C. Tuberculosis en individuos con infección por VIH en Chile: Estudio de prevalencia e impacto sobre mortalidad. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 578-586
14. Laguardia J, Merchán-Hamann E. Factores de riesgo para la enfermedad tuberculosa en los casos de SIDA notificados en Brasil, 1980 a 2000. *Rev Esp Salud Pública* 2003; 77: 553-565.
15. Arenas NE, Ramírez N, González G, Rubertone S, García AM, Gómez-Marín JE, y Quintero L. Estado de la coinfección tuberculosis/virus de la inmunodeficiencia humana en el municipio de Armenia (Colombia): experiencia de 10 años. *Infectio*. 2012; 16(3): 140–147
16. García I, Merchán A, Chaparro PE, López LE. Panorama de la coinfección tuberculosis/VIH en Bogotá, 2001. *Biomédica* 2004; 24(Supl.): 132-7
17. Machado JE, Martínez JW. Asociación tuberculosis y VIH en pacientes de Pereira, Colombia. *Colombia Médica*. 2005; 36:239-43.
18. Mendoza Ticona A, Iglesias Quilca D. Tuberculosis en pacientes con VIH/SIDA. *Acta Med Per*, 2008; 25(4):247-254.
19. Castilla J, García Cenoz M, Irisarri F, Egüés N, Arriazu A, Barricarte A. Situación epidemiológica

de la tuberculosis en Navarra, 2006. An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (2): 21-32.

20. Denis B, Villarreal G, Laguna A. Presentación clínica de tuberculosis en pacientes VIH+ atendidos en el Hospital Santo Tomás, Panamá. Enero a julio del 2009. CIMEL, 2010; 15(1): 19-22.

21. Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México. Disponible en: SINAVE/DGE/SALUD/Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México. www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2012/Monografias5_Tuberculosis_Mex_junio12.pdf

22. Dharmadhikari AS, Mphahlele M, Venter K, Stoltz A, Mathebula R, Masotla T, van der Walt M, Pagano M, Jensen P, Nardell E. Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2014 Sep; 18(9):1019-25.

23. Gopalan N, Chandrasekaran P, Swaminathan S, Tripathy S. Current trends and intricacies in the management of HIV-associated pulmonary tuberculosis. AIDS Res Ther. 2016 Sep 26;13:34.

24. Odone A, Amadasi S, White RG, Cohen T, Grant AD, Houben RM. The impact of antiretroviral therapy on mortality in HIV positive people during tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014 Nov 12; 9(11):e112017.

25. Cortes J, Hidalgo P, Rey Sanchez D, Parra G, Gutiérrez I. Tuberculosis en pacientes con infección por VIH en el Hospital Universitario de San Ignacio, 2002-2006. Infectio 2007; 11(1): 16-22.

26. Shankar EM, Vignesh R, Ellegård R, Barathan M, Chong YK, Bador MK, Rukumani DV, Sabet NS, Kamarulzaman A, Velu V, Larsson M. HIV-Mycobacterium tuberculosis co-infection: a 'danger-couple model' of disease pathogenesis. Pathog Dis. 2014 Mar; 70(2):110-8.

27. Diedrich CR, Flynn JL. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? Infect Immun. 2011 Apr;79(4):1407-17.

28. Chetty S, Govender P, Zupkosky J, Pillay M, Ghebremichael M, Moosa MY, Ndung'u T, Porichis F, Kasprowitz VO. Co-infection with Mycobacterium tuberculosis impairs HIV-Specific CD8+ and CD4+ T cell functionality. PLoS One. 2015 Mar 17; 10(3):e0118654.

29. Ahmed A, Rakshit S, Vyakarnam A. HIV-TB co-infection: mechanisms that drive reactivation of Mycobacterium tuberculosis in HIV infection. Oral Dis. 2016 Apr;22 Suppl 1:53-60. doi: 10.1111/odi.12390.

Año	TB	TB/VIH	% Coinfectados
2008	29	11	37,9
2009	19	7	36,8
2010	14	3	21,4
2011	12	5	41,7
2012	20	7	35,0
2013	29	10	34,5
2014	16	4	25,0
2015	24	6	25,0
2016	20	6	30,0

Tabla 1. Número anual de pacientes infectados por TB, y co-infectados por TB/VIH en el CS4, SSJ.

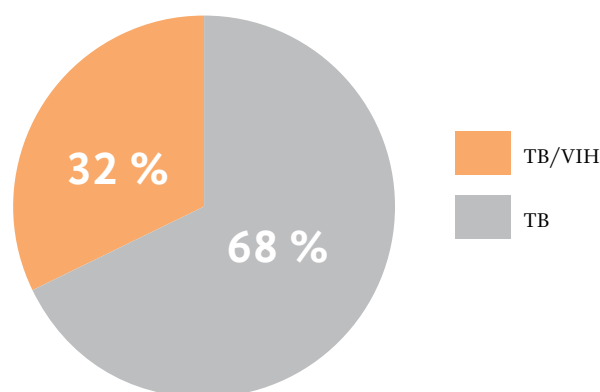


Figura 1. Distribución porcentual de pacientes co-infectados por TB/VIH del CS4, SSJ.

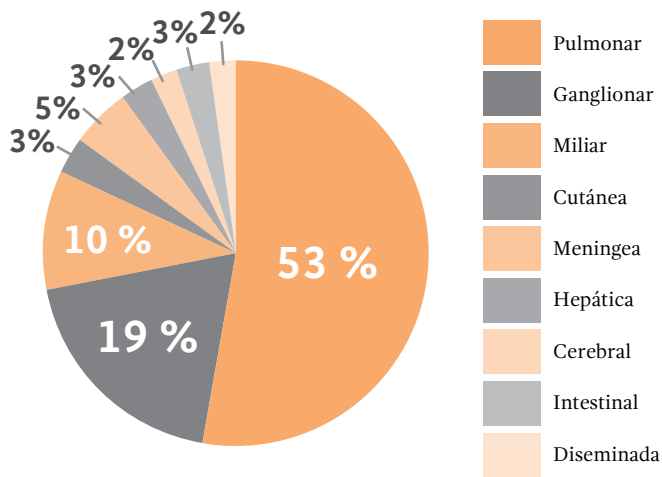


Figura 2. Frecuencia de los tipos de tuberculosis en pacientes co-infectados por TB/VIH del CS4, SSJ.

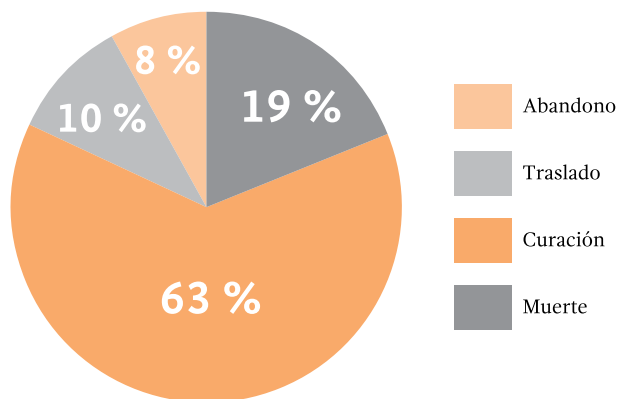


Figura 3. Frecuencia de los tipos de tuberculosis en pacientes co-infectados por TB/VIH del CS4, SSJ.

Esclerosis múltiple y salud pública

Vázquez del Mercado-Sánchez Arely Gabriela

*sweet-1993@live.com.mx

Para citar este artículo:

Vázquez del Mercado Sánchez, Arely Gabriela. (Enero 2017). Esclerosis múltiple y salud pública. *Revista Acta de Ciencia en Salud*, 2(1): 27-35.

Resumen:

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica degenerativa, comienza en edades tempranas como lo son en adultos jóvenes o de mediana edad, es causada por alteraciones neurológicas provocando un trastorno inflamatorio el cual se produce en el sistema nervioso central; dando como resultado que no exista una producción correcta de mielina que conlleva a la desmielinización, a una inflamación crónica y a una gliosis a nivel del SNC.

Esta enfermedad provoca un mecanismo autoinmune que desencadenado por un proceso infeccioso que es el que induce a una respuesta inflamatoria mediada por las células T, esta enfermedad se ha encontrado asociada a determinados antígenicos HLA clase II como lo son: HLA-Dw2 y HLA-DR2 presentando halotipos DRw15, DQw6 y Dw2.

Sus manifestaciones clínicas corresponden a lesiones de nervios ópticos, médula espinal, tronco cerebral, cerebro y cerebelo. Provocando disminución de visión, diplopía, nistagmus, disartria y temblor de intención.

Esta enfermedad inicia siendo benigna pero lentamente se convierte en una enfermedad progresiva y agresiva que en ciertos casos ocasiona la muerte.

La esclerosis múltiple es la segunda causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes, afecta a personas de 20 a 50 años de edad y en raras ocasiones se presenta en la infancia o por encima de los 50 años de edad.

En países con elevada latitud es donde se encuentran mayores casos de esta patología, y va disminuyendo de prevalencia en países que están más cerca de Ecuador como lo son: Colombia, Perú o Brasil.

Esta enfermedad la presentan aproximadamente 2 millones de personas en el mundo, con una relación de 1:3.1 en donde las mujeres son más propensas a desarrollar esclerosis múltiple.

En México la prevalencia es de 12-15 casos por cada 100,000 habitantes, actualmente se han registrado 12 mil a 15 mil casos afectado a jóvenes en edad activa.

La esclerosis múltiple en México no afecta a un amplio sector de la población, sin embargo es la principal causa de discapacidad en jóvenes de 20 a 45 años, y no representa gran peligro porque solo representa menos del 1% de mortalidad.

Los factores de riesgo que se ven asociados a la enfermedad son infecciones virales, principalmente por el virus del Epstein Barr, el ser del sexo femenino, poca exposición a luz solar junto con el déficit de vitamina D, el tabaquismo y el vivir en latitudes altas.

En lo que respecta a la Salud Pública, el IMSS anualmente gasta de 250 mil pesos a 300 mil pesos, es una institución que si cuenta con la cobertura para esta enfermedad, en lo que respecta a otras instituciones como el Seguro Popular en conjunto con la Secretaría de Salud, no cuentan con esta cobertura médica.

La mayoría de las enfermedades son prevenibles y se cuenta con evidencia consistente sobre la eficacia de intervenciones tanto de promoción, prevención y tratamiento que justifican las labores de la Salud

Pública; desarrollando estrategias de promoción y prevención, en relación al costo-beneficio.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, déficit de vitamina D, Epstein Barr, Desmielinización.

Abstract:

Multiple sclerosis is a chronic degenerative disease begins early in life as they are in young or middle-aged adults, is caused by neurological disorders causing an inflammatory disorder which occurs in the central nervous system, resulting in not there is a myelin correct production involves demyelination to chronic inflamción and gliosis in the CNS.

The disease caused by an autoimmune mechanism triggered by an infection that is inducing an inflammatory response mediated by T cells, this disease has been found associated with particular HLA class II antigen, such as: HLA- DR2 and HLA- Dw2 presenting DRw15 haplotypes, and Dw2 DQw6.

Its clinical lesions correspond to optic nerves, spinal cord, brain stem, the cerebrum and cerebellum. Causing decreased vision, diplopia, nystagmus, dysarthria, and intention tremor.

This disease starts being benign but slowly becomes a progressive and aggressive disease in some cases results in death.

Multiple sclerosis is the second leading cause of neurological disability in young adults, affecting people of 20-50 years of age and rarely occurs in childhood or above 50 years of age.

In countries with high latitude is where more cases of this disease, and prevalence is decreasing in countries that are closer to Ecuador such as: Colombia, Peru and Brazil.

This disease is present about 2 million people in the world, with a magnification ratio of 1:3.1 ratio

where women are more likely to develop multiple sclerosis.

In Mexico the prevalence is 12-15 cases per 100,000 population, currently have registered 12000-15000 cases affected young working age.

Multiple sclerosis in Mexico does not affect a large segment of the population, but is the leading cause of disability in young people aged 20 to 45 years, and there is great danger because only less than 1 % mortality.

Risk factors that are associated with the disease are viral infections, mainly by Epstein Barr virus, being female, low exposure to sunlight along with vitamin D deficiency, smoking and living in high latitudes.

With regard to Public Health , IMSS annually spends 250 thousand pesos to 300 billion pesos , is an institution that if you are covered for this disease , with regard to other institutions as Seguro Popular in conjunction with the Ministry of Health, do not have this health insurance.

Most diseases are preventable and has consistent evidence on the effectiveness of interventions promoting both prevention and treatment to justify the work of the Public Health, developing promotion and prevention strategies, in relation to cost -effectiveness.

Keywords: Multiple Sclerosis, Vitamin D deficiency, Epstein Barr, demyelination.

1. Introducción

Siempre estamos al pendiente de enfermedades que se encuentran como las 10 primeras causas de mortalidad en México, y nunca nos ponemos a analizar que otras enfermedades también son peligrosas para nuestra población Mexicana.

Es insólito que solo las campañas de prevención y control sean aplicadas o sean pensadas para enfermedades que la mayoría de la población Mexicana padece, claro está según estudios que nos muestra tanto la secretaria de salud como el IMSS, pero es también necesario resaltar y conocer que otras enfermedades afectan la salud de nuestra población especialmente la población adulto joven, que es la que actualmente está manteniendo de pie a este País.

Por ello hoy me eh dado la tarea de mostrarle una enfermedad que no solo es impactante, sino que también es en cierto modo nueva, pero que está afectando continuamente a nuestra población de 20 a 50 años de edad, esta enfermedad es conocida como “Esclerosis Múltiple” patología que afecta la producción de mielina, provocando un trastorno inflamatorio el cual se produce en el sistema nervioso central; dando como resultado que no exista una producción correcta de mielina que conlleva a la desmielinización, a una inflamación crónica y a una gliosis a nivel del SNC.

Esta enfermedad afecta actualmente de 12 mil a 15 mil personas dando una prevalencia de 12-15 casos por cada 100,000 habitantes, teniendo una mortalidad de menos de 1%.

Posiblemente estos datos no tengan una relevancia elevada, mas sin embargo debería de tenerla ya que estos casos se están presentando en jóvenes adultos los cuales se encuentran trabajando y al encontrarse enfermos dejan de ser activos ocasionando que la economía del país se encuentre a la baja, ya que al no haber producción no habrá recurso monetario con cual disponer, tomemos en cuenta que los jóvenes son los que hoy por hoy mantienen en un equilibrio la economía del país.

Después de conocer lo que conlleva y ocasiona el tener esclerosis múltiple a grandes rasgos es necesario recordad que esta enfermedad provoca un

mecanismo autoinmune desencadenado por un proceso infeccioso, que tiene como finalidad disminuir la producción de mielina.

Por ende es necesario que la Salud Pública intervenga en esta patología promoviendo la prevención pero no solamente eso sino que también dando a conocer un nuevo habito que ayudara a cambiar los estilos de vida, al hacer este cambio tan importante habrá una reducción de factores de riesgo que tendrá como resultado que exista menor número de personas propensas a enfermarse de Esclerosis Múltiple.

2. Revisión

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad crónica con manifestaciones en edades tempranas causadas por alteraciones neurológicas en adultos jóvenes y mediana edad; provocando un trastorno inflamatorio el cual se produce en el Sistema Nervioso Central; generando una alteración en la producción de mielina que conlleva a la desmielinización, inflamación crónica y gliosis a nivel del SNC. [1,2].

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad que ocurre en sujetos genéticamente predispuestos trayendo como consecuencia ser la segunda causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes, sobre los que actúa un factor medioambiental desconocido, activando células inmunes en la periferia (sangre) probablemente contra antígenos virales o bacterianos, que pueden permanecer inactivas durante un cierto número de años para ser luego reactivadas por factores desconocidos y atravesar la barrera hemato-encefálica [1,3].

3. Etiología

Es un trastorno inflamatorio de la sustancia blanca del SNC, se caracteriza por áreas multifocales de desmielinización, pérdida de oligodendritas, astrogliosis y relativa indemnidad de los axones. [2]

Provocando un mecanismo autoinmune, desencadenado por un proceso infeccioso (virus o bacterias)

que induce una respuesta inmune mediada por células T, en un individuo genéticamente susceptible. Los factores genéticos son importantes. La enfermedad está asociada significativamente con determinantes antigénicos HLA de clase II como lo son: HLA-Dw2 y HLA-DR2 presentando halotipos DRw15, DQw6 y Dw2.

Las moléculas de superficie de las células HLA codificadas por estos genes, se ligan al antígeno extraño y este complejo es luego reconocido por el receptor de la célula T.

El factor ambiental puede también desempeñar un rol significativo en la etiología de la Esclerosis Múltiple. Los estudios de migración han relevado que los factores que determinan la susceptibilidad a la enfermedad se adquieren antes de los 15 años de edad.

Las lesiones activas están constituidas principalmente por linfocitos T activados y macrófagos, hallazgo que sugiere la presencia de un proceso inmunológico activo. Las lesiones más antiguas contienen menos células inflamatorias, con presencia de gliosis. Se produce la desmielinización cuando existe una desregulación de las citoquinas INF-gama y FNT-alfa. [4]

4. Fisiopatología

Las lesiones anatomopatológicas son las denominadas placas. Son zonas desmielinizadas bien circunscritas, localizadas principalmente en la sustancia blanca periventricular de los centros semiovais, del cerebelo, troncocefalo, vía óptica y médula espinal. [2]

La función fundamental del sistema inmunológico consiste en el reconocimiento y la defensa frente a las agresiones externas en forma de microorganismo y toxinas. La generación de una respuesta inmunológica eficiente frente a antígenos extraños debe acompañarse de una regulación rigurosa de la activación inmunológica, y además prevenir las respuestas frente a lo propio, de forma que no se genere daño tisular directo ni daños colaterales. [2] El no generar daños provoca una "tolerancia" la principal característica de la respuesta inmunológica es su especificidad frente al antígeno, si bien

la frontera que separa lo propio de lo extraño no siempre es nítida. [2]

Lo propio se define como aquellas moléculas de nuestro organismo que se generan de forma fisiológica a lo largo del desarrollo, aquello con lo que entramos en contacto cada día (alimentos, flora comensal) o bien antígenos propios modificados por infecciones o tumores. [2]

La tolerancia central, para los linfocitos T y B se genera muy temprano en el desarrollo de los órganos linfoides primarios, el timo y la médula ósea, eliminándose clones de linfocitos autorreactivos. [2]

No obstante, se liberan a la circulación sanguínea clones de linfocitos T y B autorreactivos, cuya activación será regulada en los órganos linfoides secundarios, en la circulación sanguínea y en los tejidos mediante diferentes mecanismos a esto se le llama tolerancia periférica. [2]

Las células dendríticas desempeñan un papel esencial generando inducción y regulación de sus respuestas inmunológicas. Son células clave en la respuesta inmunológica, que conecta a los sistemas; inmunológico innato y adaptativo. Las células dendríticas son las únicas células presentadoras de antígeno, capaces de inducir respuestas inmunológicas primarias, activa a linfocitos T vírgenes.

Las CD tienen la capacidad de reconocer y capturar antígenos siempre y cuando sean inmaduras dichas células, tiene capacidad migratoria regulada por el complejo mayor de histocompatibilidad y sirve como coestimuladoras, secretando citocinas polarizadoras siempre y cuando las CD ya hayan alcanzado su madurez. [2]

Este proceso de genera a que existe una interacción entre el MHC de la CD y el receptor clonotípico del linfocito T (TCR) y si el proceso se lleva con éxito la finalidad se habrá cumplido; activando y polarizando correctamente a los linfocitos T vírgenes. [2] Durante la activación, los linfocitos T CD4 expresan la molécula CTLA-4 que se une a la molécula B7 de la DC y genera señales que inhiben la producción de IL-2 y la progresión del ciclo celular del linfocito T. La CTLA-4 ha demostrado desempeñar un papel fundamental en la inducción de anergia. [5]

La mielina posee múltiples proteínas (proteína básica de la mielina, proteolípido de la mielina, glicoproteína oligodendrocítica de la mielina o glicoproteína asociada a la mielina) que son liberadas cuando la mielina es destruida, que es lo que ocurre en la EM.

Posteriormente, estas proteínas libres son reconocidas por el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II que activa el complejo receptor de células T. Es necesario para la patogenia de la EM la presencia de Linfocitos T pertenecientes a una población normal con desregulación inmunológica que les permita reaccionar a autorreactivos. Para que los linfocitos T autorreactivos puedan penetrar al sistema nervioso central, requieren la expresión de integrinas, las cuales les permite unirse a moléculas de adhesión en la superficie endotelial, para luego degradar la matriz extracelular, el colágeno y la fibronectina con ayuda de enzimas llamadas metaloproteasas, mismas que realizan la proteólisis de los componentes de la mielina.

Una vez en el interior del SNC las células son autoreactivas iniciando la cascada inflamatoria con producción de citocinas proinflamatorias, activación de linfocitos T citotóxicos y linfocitos B que son productores de anticuerpo antimielina [3]. Los linfocitos T pueden generar 2 tipos de respuesta: TH1 y TH2, que producen diversas citocinas y tienen diferentes mecanismos efectores.

La respuesta tipo TH1 produce citocinas proinflamatorias como IL-2, TNF e INF; activarán células presentadoras de antígenos (APC) las cuales promoverán la diferenciación hacia una respuesta TH1 e inhibir la respuesta de tipo TH2.

La respuesta TH2 produce citocinas antiinflamatorias como IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 y está regulara la inmunidad humoral, a la vez que reduce la inflamación local, esta va a promover la diferenciación hacia TH2 y podrá inhibir la diferenciación de TH1.

La liberación de citoquinas proinflamatorias activa a los macrófagos, que serán las células que darán el inicio a las lesiones en la EM, estas células fagocitarán la mielina, y así se generara una desmielinización.

En este periodo es donde existe una mutación en los genes que codifican la molécula de CTLA-4 Fas (ayuda a la apoptosis) y provocan la aparición de enfermedades autoinmunes como la Esclerosis Múltiple [6]

Importancia de la mielina

La producción de mielina es importante para la conducción y la protección del axón; por lo que su destrucción o su producción incorrecta provocaran un enlentecimiento o bloqueo de la conducción nerviosa.

Los síntomas paroxísticos son producidos por la desmielinización lateral del impulso nervioso por axones desmielinizados vecinas. El daño axonal es producido por desmielinización y proliferación anormal de los canales de Na en la membrana, con entrada de Na que se intercambia con Ca y esto causa degeneración neural. El daño tisular es irreversible. [2,6]

5. Manifestaciones clínicas

Corresponden a lesiones de nervios ópticos, médula espinal, tronco cerebral, cerebro y cerebelo, expresados en trastorno motores, provocando disminución de la visión, diplopía, nistagmus, disartria, temblor de intención [4].

Inicia siendo una enfermedad benigna y en poco tiempo se convierte en una enfermedad progresiva, agresiva puede llegar hasta provocar la muerte; por eso se observa que las personas que manifiestan esta patología pueden sufrir de un deterioro físico y cognitivo.

6. Clasificación clínica

Remitente-Recurrente: el 85% de los pacientes son casos nuevos, se caracteriza por cuadros agudos de síntomas neurológicos con recuperaciones.

Secundariamente progresiva: aparece de 10 a 20 años después de la instalación de la forma remitente-recurrente; las remisiones se vuelven infrecuentes y por lo general son remplazadas por un empeoramiento gradual de los síntomas neurológico a lo largo de meses a años, quedan secuelas neurológicas.

Primariamente progresiva: solo el 15% de los pacientes presentan síntomas neurológicos progresivos y graduales sin remisiones desde el inicio.

Progresiva-Recurrente: subtipo de la forma primaria progresiva que puede tener escasas recaídas, con una progresión lenta. No presenta lesiones cerebrales y espinales.

7. Epidemiología

Afecta a personas de 20 a 50 años de edad en raras ocasiones se presenta en la infancia o por encima de los 50 años de edad. Los mayores casos de prevalencia se encuentran en países de elevada latitud, y va disminuyendo la prevalencia en países que están más cerca de Ecuador como lo son: Colombia, Perú y Brasil [2]

2 millones de personas en el mundo presentan la esclerosis múltiple, en proporción de 1: 3.1 donde las mujeres son más propensas a desarrollar esclerosis múltiple que los hombres [4,6].

La prevalencia en México es de 12-15 casos por cada 100,000 habitantes, esta cifra puede ser subestimada debido a la infraestructura del sistema de salud y a los subdiagnósticos, así como a la poca aplicabilidad de los criterios de McDonald [6,7]

En México la enfermedad afecta a aproximadamente a 12 mil a 15 mil personas jóvenes que se encuentran en edad activa y pierden más de medio año de trabajo por las recaídas hasta quedar inválidos o discapacitados, México cuenta con una población total de 122'336,538 habitantes, con un total de hombres de 54'481,307 y mujeres 57'481,307 [7,8] dicha cifras son consideradas al momento de señalar que la esclerosis múltiple afecta más a mujeres que a hombres en relación de 1: 3.1. [6]

La esclerosis múltiple en México no afecta a un amplio sector de la población, sin embargo es la principal causa de discapacidad entre jóvenes de 20 a 45 años que dejan de trabajar, ser productivos y cuyo padecimiento supera el medio millón de pesos anuales hablando de atención cuando se presentan episodios como pérdida de vista hasta de movilidad. [7]

La mortalidad de la esclerosis múltiple en México es de menos 1%, esto deja claro que en México existe una muy baja tasa de muerte. [11]

La expectativa de vida después de ser diagnosticado con la enfermedad, es de 25 a 35 años de vida. La causa de muerte no siempre es por la misma enfermedad, si no por infecciones o enfermedades no relacionadas [2].

No se sabe con exactitud cuántas personas se ven afectadas por la esclerosis múltiple más sin embargo se han hecho estudios que revelan que son aproximadamente 250,000 a 350,000 personas afectadas en Estados Unidos por la enfermedad de la esclerosis múltiple. Este cálculo señala que por semana se detectan 200 nuevos casos. [12]

En Estados Unidos la tasa de mortalidad por 100,000 habitantes es de 0.6 para varones y 1.0 para mujeres. [13]

8. Factores de riesgo

Infecciones virales → Epstein-Barr → Factor de riesgo importante cerca de 100% de los pacientes con EM son seropositivos para este virus; el virus de Epstein-Barr (EBV) se le relaciona con la desmielinización (esta ocurre afectando a los oligodendrocitos que serán modificados y así se altera la correcta mielinización); si tienes esclerosis múltiple tienes mayor probabilidad de desarrollar EBV. Los virus son los agentes más preconizados como desencadenantes o determinantes de la enfermedad [2,6].

Sexo femenino → ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en hombres como es el caso de la mayoría de las enfermedades autoinmunes, tienen un curso clínico remitente-recurrente y los hombres presentan el curso clínico de forma progresivo y con peor pronóstico.

Poca exposición a luz solar/deficiencia de vitamina D → Vitamina D: tiene propiedades inmunomoduladoras que se piensa son responsables de la asociación entre niveles bajos de esta vitamina y el desarrollo de EM.

Tabaquismo → el humo de cigarro es uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo y empeoramiento de la EM, las personas que fuman de 20 a 40 cigarrillos por día tienen 2 veces mayor riesgo de desarrollar EM comparado con personas que no fumadoras. Destacando que el fumar empeora la progresividad de la enfermedad. El humo del cigarro afecta el flujo y la activación de neutrófilos, macrófagos y monocitos incrementando la expresión de la activación de los marcadores Fas (CD59) en los linfocitos B y T CD4, el fumar aumenta la Proteína C reactiva, IL-6 y metabolitos urinarios de tromboxano que son marcadores importantes en la inflamación y enfermedades autoinmunes.
Historia familiar/genética.

Vivir en latitudes altas → ningún otro factor es tan relacionado como la latitud, si las personas viven lejos del Ecuador tendrán poca luz solar y por consiguiente existirá una baja concentración de vitamina D. El consumo de vitamina D reduce en un 40% el riesgo de desarrollar EM.

Las enfermedades de origen viral que se han relacionado con la etiología de la EM son la enfermedad por el virus del moquillo canino, sarampión, varicela zóster, encefalitis por garrapatas, así como infecciones por NTVL-1, LM-7, virus del herpes 6 y virus Epstein-Barr [6].

9. Salud Pública

Se estima que en promedio el IMSS gasta 250 mil pesos anuales por paciente sin contar con los estudios si los incluyéramos tendríamos un total de 300 mil pesos anuales. [14]

En el Seguro Popular no cuentan con una cobertura para la Esclerosis Múltiple, y se señala que la Secretaría de Salud está en conjunto con esta institución gubernamental por consiguiente tampoco cuenta con cobertura para esta patología.

Con lo que respecta al Instituto Mexicano del Seguro Social si cuenta con una cobertura para esta patología. [15]

La mayoría de las enfermedades son prevenibles y se cuenta con evidencia consistente sobre la eficacia

de intervenciones tanto de promoción, prevención y tratamiento que justifican las labores de la Salud Pública; desarrollando estrategias de promoción y prevención, en relación al costo-beneficio.

La Salud Pública tiene un escenario amplio para brindar colaboraciones, tal es el caso en donde se encuentra que la mayoría de las enfermedades se han desarrollado y presentado manifestación por estas expuestas anteriormente a factores de riesgo. Estos mismos factores son conductuales, en donde podemos encontrar la dieta, actividad física, tabaco, alcohol; todo lo mencionado es modificable, y es labor de la Salud Pública aplicar estrategias para lograr dicha modificación de estilos de vida.

Pero para poder combatir los factores de riesgo, es elemental que se realice una vigilancia epidemiológica; nos permitirá adquirir una recolección sistemática y continua de información que será la que se utilizara para el diseño, monitorización y evaluación de intervenciones en Salud Pública, cuya finalidad es obtener información suficiente y adecuada para poder desarrollar estrategias.

La mayoría de los factores de riesgo impacta en diversas enfermedades y esto genera una oportunidad de controlar diferentes enfermedades a través del control de los factores de riesgo.

Estas estrategias resultan de mejor relación costo-efectividad en su impacto sobre la salud pública; ya que con estas estrategias podemos incluir a toda la población no solo a la población de alto riesgo.

La salud pública, tiene gran valor en la enfermedad de Esclerosis múltiple, porque cuenta con factores de riesgo modificables, tal es el caso del tabaquismo y el déficit de vitamina D.

No hay que perder el objetivo de salud pública, y recordar que haciendo pequeñas modificaciones en los estilos de vida, tendrá como consecuencia el no vernos expuesto a un mayor porcentaje de factores de riesgo; y al lograr esa pequeña modificación nos daremos cuenta que estamos logrando cambios en la salud pública [10].

10. Vitamina D

La vitamina D es un grupo de hormonas lipofílicas que regula la homeostasia del calcio a través de su acción en el riñón, el tubo gastrointestinal. El esqueleto y la paratiroides.

La vitamina D se puede encontrar en dos formas la vitamina D2 (ergocalciferol) y la vitamina D3 (colecalciferol). La vitamina D2 se produce a partir del ergosterol en diversos organismos. La principal fuente natural de vitamina D# es la síntesis cutánea a partir del 7-dehidrocolesterol a través de la exposición a la luz solar con una pequeña cantidad proveniente de alimentos origen animal, como el pescado oleoso, huevo y leche.

La concentración baja de vitamina D se presenta más en mujeres que en hombres, debido a que la síntesis de vitamina D depende de la acción UV en los queratinocitos, su deficiencia es especialmente común en individuos con escasa exposición a la luz solar como los que viven en latitudes más altas o en asilos.

La susceptibilidad a la infección se ha relacionado con el estado de la vitamina D, lo que incluye las infecciones virales.

La vitamina D está presente en el pescado oleoso, los hongos expuestos a la luz solar, el huevo y la leche. El aceite de hígado de bacalao es una rica fuente natural de vitamina D, también el pan y la margarina cuentan con vitamina D [9].

11. Conclusión

La esclerosis múltiple es una enfermedad que afecta al sistema nervioso, esta patología lesiona la vaina de mielina; teniendo como efectos el volver lentos los movimientos y/o bloquear los mensajes que el cerebro manda al cuerpo.

Esta enfermedad posiblemente no es algo de alarmarse, ya que solamente menos del 1% muere, pero no es a consecuencia únicamente de la enfermedad sino que también se ha demostrado que las personas que mueren es por otras complicaciones como lo es por infecciones virales como la de Epstein-Barr.

Es alarmante que aunque en México solo se encuentren detectadas 12 mil personas, las instituciones públicas como lo son la Secretaría de Salud y el Instituto Mexicano del Seguro Social no cuenta con información tanto de guías o manuales que nos brinden una información sobre estrategias de prevención y control de esta enfermedad, posiblemente será que porque no es una enfermedad que este acabando con la vida de muchas personas, aunque si es bastante importante que exista esta información, ya que se está viendo que la enfermedad de la esclerosis múltiple está afectando a jóvenes en edad activa, jóvenes que están comenzando a trabajar, jóvenes que ya están pagando impuesto, apoco no será necesario para el Gobierno comenzar a ver por el futuro de esta población.

La Salud Pública tiene mucho que ver con esta enfermedad, ya que se debería de estar haciendo campañas de prevención para jóvenes y adultos, con el fin de evitar que la población activa sufra de esta enfermedad.

No se puede omitir que la población activa es la que mantiene en flote a esta nación, y si la nación pierde a sus minas de oro, desafortunadamente existirán crisis, es por eso que tiene relevancia con la Salud Pública, el poner no solo importancia en las primeras 10 causas de mortalidad reconocida por la Secretaría de Salud o el IMSS; también es importante que Salud Pública abra su panorama, estudie e investigue nuevas patologías que afectan a la población y no solo se encasillen en lo que los informes señalan, la esclerosis múltiple no es señala como una enfermedad de alarma, pero sí debería de entrar en vigilancia epidemiológica, ya que afecta y por mucho a los jóvenes-adultos de México.

Con lo que respecta a las campañas de prevención, es necesario informar a la población sobre que es necesario hacer, un ejemplo claro de una estrategia de prevención es el de consumir alimentos ricos en vitamina D, y por lo menos las personas se expongan al sol, no necesariamente todo el tiempo pero si por lo menos unos 15 minutos para que los rayos del sol, ayuden a nuestro organismo a procesar la vitamina D, que es la que nos ayuda a mayor modo a prevenirnos de la esclerosis múltiple.

Lista de abreviaturas

Ag: Antígeno
 APC: célula presentadora de antígeno.
 MHC: complejo mayor de histocompatibilidad
 EBV: virus Epstein Barr
 EM: esclerosis múltiple
 IFN: interferón
 TNF: factor de necrosis tumoral
 IL: interleucina
 QC: quimiocinas
 SNC: sistema nervioso central
 CC: citocinas

Referencias

- 1- Generalitat de Catalunya Departament de Salut. (Enero de 2013). GenCat. Obtenido de GenCat Web site: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc_esclerosis_multiple_aiaqs2012es_completa.pdf
- 2- Belicevic Boras, I., & Robles Gentile, A. (2006-2007). Diposit. Obtenido de Diposit Web site: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/7122/1/ESCLEROSIS%20MULTIPLE.pdf>
- 3- Tenenbaum, S. N. (2012). sap.org.ar/pronap. Obtenido de Pronap: http://www.sap.org.ar/pronap/pronap2012/modulo3/Cap2_Desmielinizantes.pdf
- 4- Jiménez Leighton, O., & Jiménez Palma, P. (2009). Med.Ufro.cl. Obtenido de Med.ufro.cl Web site: <http://www.med.ufro.cl/Recursos/neurologia/doc/c21.pdf>
- 5- De Andrés C, Sánchez-Ramón S (2008). Células inmunorreguladoras: implicación en la patogenia y en la respuesta terapéutica de la esclerosis múltiple. *Revista Española de Esclerosis Múltiple*; 9 (1): 5-16.
- 6- Domínguez Moreno R, Morales Esponda M, Rosiere Echazarreta NL, Olan Triano R, Gutiérrez Morales JL (2012). Esclerosis Múltiple revisión de la literatura médica. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*; 5 (55): 26-35.
- 7- Valadez, B. (5 de Octubre de 2013). Esclerosis cuesta a México más de medio millón de pesos por paciente. *Milenio*, pág. 1.
- 8- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2010). INEGI. Obtenido de INEGI; Censo de población y vivienda 2010: <http://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/proyectos/bd/consulta.asp?p=17118&c=27769&s=est#>
- 9- Pérez-López FR, Brincat M, Tamer Erel C, Tremollieres F (2013). Consenso de EMAS: vitamina D y la salud en la posmenopausia. *Revista del Climatario*; 92 (16): 41-50.
- 10- Ferrante D, Virgolini M (2005). Salud Pública y factores de riesgo: vigilancia de factores de riesgo de enfermedades no transmisibles. *Revista Argentina de Cardiología*; 3 (73): 221-227.
- 11- Fórmula, G. (2013). México en zona baja de esclerosis múltiple a nivel mundial. *Ciudad de México: Radio Formula*.
- 12- Office of Communications and Public Liaison, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda (2012). *Esclerosis Múltiple: Esperanza en la Investigación*. NIH National Institutes of Health & Turning Discovery Into Health; 12 (75): 1-40.
- 13- Pérez C, López HM, Ortiz-Holger N, Rodríguez-Rondón M, Avilán-Rovira JM, (2003). Tasa de mortalidad de la esclerosis múltiple en Venezuela según edad y género. *Gaceta Médica caracas*; 3 (111): 227-230.
- 14- L Q, F. L. (2 de Junio de 2008). Gasta IMSS 250 mil pesos anuales por paciente de esclerosis múltiple. *El Universal*, pág. 1.
- 15- Comisión Nacional de Protección Social en Salud, & Gobierno Federal. (2012). *Catálogo Universal de Servicios de Salud CAUSES 2012*. CAUSES, 1-475.

Reporte de caso clínico de fístula preauricular recidivante y revisión de la biografía

Autor: Rodríguez-Sahagún Martha de Nuestra Señora de San Juan*
Colaboradores: Cárdenas-Membrila, Ricardo*
Jiménez-Hernández, Angel Kary*
Morales-Casas, David Omar*

* Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, México.

Para citar este artículo:

Rodríguez-Sahagún Martha de Nuestra Señora de San Juan.
Reporte de caso clínico de fístula preauricular recidivante y revisión de la biografía. (Enero 2017).
Revista Acta de Ciencia en Salud. 2(1): 36-39.

1. Caso Clínico

Masculino de 36 años de edad. Acude a consulta de otorrinolaringología por presentar aumento de volumen en región preauricular, dolor y aumento de la temperatura local, de 2 semanas de evolución ya tratado con amoxicilina y diclofenaco sin mejoría. Refiere 4 cuadros previos con la misma sintomatología en el último año, que han drenado espontáneamente hacia la piel.

Antecedentes: Fue sometido a cirugía de resección de quiste preauricular hace 5 años, niega alérgicos, crónicos degenerativos o algún otro antecedente de importancia.

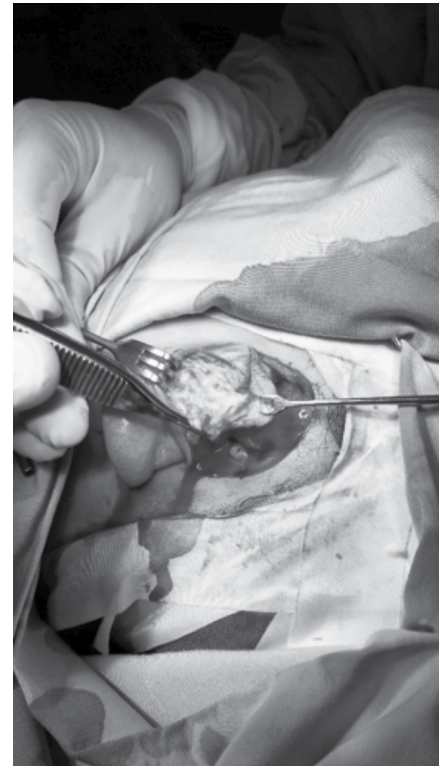
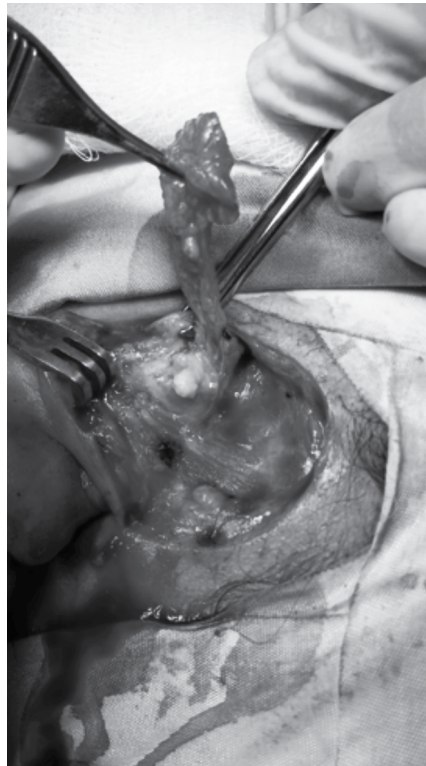
Exploración física: Aumento de volumen en región preauricular izquierda, eritema y edema de la piel con fístula hacia piel de 2mm drenando material purulento.

Tomografía computada: Aumento de volumen en región preauricular a expensas de tejidos blandos, conducto auditivo externo, oído medio y región mastoidea sin alteraciones aparentes.

2. Técnica Quirúrgica Realizada

Se realiza incisión pre y supra-auricular extendida, se localiza el trayecto fistuloso, se disecciona el mismo, el cual termina en fondo de saco en la parte posterior del cartílago de la concha, del cual se reseca una porción para la extracción completa de la fístula. Se realiza hemostasia, se cierra por planos con crómico 4-0 y piel con nylon 5-0, se coloca vendaje otocefálico.





3. Seguimiento postquirúrgico a un mes de la cirugía



3. Revisión de la bibliografía

La fístula preauricular fue descrita por primera vez en el año de 1864 por Van Heusinger.¹ La cual consiste en una malformación congénita benigna de los tejidos blandos preauriculares. Suele ser asintomática, sin embargo, puede complicarse por abscesos e infecciones.²

4. Incidencia

El enfoque clásico de la extirpación quirúrgica está asociado con una alta de incidencia de recurrencia, que van del 22 al 42%. La causa más frecuente de la recidiva es la persistencia del trayecto fistuloso debido a las múltiples ramas que se pierden durante la escisión.³

5. Origen Embriológico

Se considera que las fístulas preauriculares se forman por atrapamiento del ectodermo, en el espesor del mesodermo durante el desarrollo del pabellón auricular. No dependen de una evolución anormal o persistencia de elementos branquiales; por tanto, no constituyen verdaderas anomalías branquiales.¹

6. Manifestaciones Clínicas

Las fístulas preauriculares son más frecuentes en el sexo femenino, sólo un tercio de los pacientes desarrollará síntomas. Pueden manifestarse, en forma crónica e intermitente, con drenaje de material purulento a través de la abertura del hoyuelo, lo que predispone a la infección y, en algunas ocasiones, a la formación de abscesos. Una vez ocurrida la infección, se producen cuadros recidivantes. Pueden complicarse con celulitis facial o con ulceraciones próximas a la oreja. Su anatomía es variable. El orificio cutáneo data desde el nacimiento y permanece con un fino trayecto que puede terminar en forma ciega o dividirse en un ramillete de pequeños quistes, que están en íntimo contacto con el pericondrio de los cartílagos auriculares. El trayecto no es constante en los tejidos subcutáneos preauriculares porque a menudo es tortuoso y con muchas ramificaciones, que se dirigen hacia arriba

y hacia la parte media. En 90% de los casos el orificio cutáneo se encuentra en el borde anterior de la rama ascendente del hélix. La fístula nunca tiene comunicación con el conducto auditivo externo ni con la trompa de Eustaquio. Su secreción consiste en material caseoso (aspecto de queso seco), y cuando la fístula se complica con infección, por lo común se aísla *Staphylococcus*, y con menos frecuencia, especies de *Streptococcus*, *Proteus* y *Peptococcus*.¹

Habitualmente se manifiesta con infecciones recurrentes, secreción crónica, celulitis facial, formación de un absceso, ulceraciones por fístulas abscesificadas con defectos en piel y parálisis facial. El versátil comportamiento clínico ocasiona falsos diagnósticos y tratamientos médico-quirúrgicos inadecuados con resultados poco favorables, en particular si el tratamiento quirúrgico es subestimado.⁴

7. Malformaciones Congénitas y Síndromes Relacionados

La fístula preauricular puede vincularse con malformaciones del pabellón auricular y con síndromes congénitos con múltiples malformaciones; también con anomalías de los arcos branquiales que tienen una alta incidencia de malformaciones renales como: la combinación CHARGE (Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness), el síndrome de Treacher-Collins (disostosis mandibulofacial), el de Goldenhar (síndrome oculoauriculovertebral), el síndrome branquio-otorenal y otros.⁵

8. Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico de la fístula preauricular que se complica con abscesos debe incluir: quiste epidermoide de inclusión, seroma ótico de localización extracondral, carcinomas (en especial, el basocelular ulcerado), actinomicosis, granuloma de cuerpo extraño, granuloma piógeno y otros granulomas de apariencia clínica similar como los de la tuberculosis o de la leishmaniasis. También deberán considerarse otras fístulas congénitas con la misma topografía (branquiales, del conducto tirogloso), el melanoma, las metástasis cutáneas, los quistes epidérmicos

inflamados, las gomas sifilíticas, los tumores ane-
xiales benignos y malignos y la osteomielitis de la
mandíbula.⁵

9. Tratamiento

En casos en los que exista infección será necesario administrar por vía oral antibióticos de amplio espectro (en general, una cefalosporina de tercera generación) y analgésicos-antiinflamatorios, así como aplicar fomentos calientes –para acelerar la curación del proceso inflamatorio– y alguna crema tópica local contra estafilococos (mupirocina o ácido fusídico).¹

En cuanto al tratamiento quirúrgico no existe consenso sobre cuándo debe operarse a un paciente con fístula preauricular. Algunos médicos limitan la intervención quirúrgica a pacientes con episodio infeccioso previo, porque una vez que la fístula se infecta rara vez permanece asintomática; la reinfección es la constante en estos casos. Otros extienden la indicación a pacientes con fístulas que secretan material caseoso, porque consideran que éstas tienden a infectarse, lo que dificulta su remoción futura, obliga a intervenciones quirúrgicas más amplias y aumenta el porcentaje de recidiva. Finalmente, también hay médicos que aun en pacientes asintomáticos indican la intervención quirúrgica.¹

10. Tratamiento Quirúrgico

En términos generales, la experiencia médica-quirúrgica acumulada en las señaladas investigaciones contribuyeron en determinar las siguientes recomendaciones, a fin de reducir recurrencia postoperatoria: a) no subestimar el manejo quirúrgico; b) familiarizarse con las características anatómicas de la región; c) desarrollar con destreza nuevas técnicas quirúrgicas; d) conocer factores asociados; y e) considerar realizar una disección meticulosa apoyada con magnificación. La técnica quirúrgica recomendada es mediante el abordaje supraauricular para asegurar la completa escisión de los componentes epiteliales, escisión de la raíz del hélix que se adhiere al trayecto fistuloso, evitar la ruptura de la FPA durante la cirugía y finalmente reducir los espacios muertos mediante el cierre y vendaje cefálico.⁴

Bibliografía

- 1.- Simetal LF, Arzoz Galvez JR, González Morales OH, Meza ME. Fístula preauricular. *Dermatología Rev Mex* 2010; 54(5): 279-286.
- 2.- Rimbau Serrano I, Molina Gutiérrez MA. Tumora-
ción en la región anterior del hélix: fístula preau-
ricular. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016;(epub: 10/
Jun/2016).
- 3.- Yoo H, Ha Park D, Lee EJ, Park MC. A surgical
technique for congenital preauricular sinus. *Arch
Craniofac Surg* 2015 Vol.16 No.2, 63-66
- 4.- Chávez Delgado, Castro CS, Ramírez Jaime, De
la Rosa Celis, Márquez Real, González F. Manejo
quirúrgico y recurrencia de la fístula preauricular
congénita. *Cirugía Pediátrica*, 2008; 21:73-78
- 5.-Poletti ED, Muñoz Sandoval R, De la Cruz RS.
Fistula preauricular recurrente y abscesada. *Der-
matología Rev Mex* 2009; 53(4): 195-200

Comunidades de Práctica: Una estrategia para Salud Pública

Rizo-Curiel Genoveva¹, Salas-Salazar Laura Karina²,
Lozano-Kasten Felipe de Jesús¹, Vargas-Rodríguez Brenda Analí².

¹Departamento de Salud Pública, Centro Universitario De Ciencias de la Salud

²Departamento de Salud Poblacional, Centro Universitario de Tonalá. Universidad de Guadalajara

*curiel.g@hotmail.com

Para citar este artículo:

Rizo-Curiel, Genoveva, et al. (Enero 2017). Comunidades de Práctica: Una Estrategia para Salud Pública. *Revista Acta de Ciencia en Salud*, 2(1): 40-45.

Resumen:

El presente documento, pretende ser una herramienta útil para crear comunidades de Prácticas (CP) en el campo de la Salud Pública. Para crear conocimientos que contribuyan a la formación y crecimiento de una actividad colectiva desarrollada en el marco de un grupo de sociedad civil, académicos y tomadores de decisiones, que generalmente comparten un mismo compromiso, orientado a proteger y mejorar colectivamente la salud y el bienestar de la población cuando está sana, restaurar y restablecer su salud cuando esta se pierde y, en caso de presentarse el caso, rehabilitar y reinsertar al enfermo, integrándolo de nuevo a su medio social, laboral y cultural; aprendizaje social que es el fundamento principal de la salud pública.

Palabras clave: Comunidades de Práctica, Comunidad de Aprendizaje, Salud Pública.

Abstract:

This document aims to be a useful tool to create Communities of Practices (CP) in the field of Public Health. To create knowledge that contributes to the formation and growth of a collective activity developed within a civil society group, academics and decision-makers, who generally share the same commitment, aimed at collectively protecting and improving the health and well-being of The population when it is healthy, restore and restore its health when it is lost and, if the case is presented, rehabilitate and reintegrate the patient, integrating it back into their social, work and cultural environment; social learning that is the main foundation of public health.

Keywords: Communities of Practice, Community of Learning, Public Health.

1. Introducción

En su libro “Cultivating Communities of Practice”, Etienne Wenger (2001) define a las comunidades de práctica como “grupos de personas que comparten un interés, una problemática específica o simple-

mente una pasión sobre algún tema particular y que profundizan su conocimiento y pericia en ese tema mediante la interacción con otras personas en forma continua y sostenida”.

Por ello, es importante reflexionar sobre las comunidades de aprendizaje o también llamadas comunidades de práctica (CP), e identificar el papel que juegan en la creación de conocimientos que pueden ser aplicados no sólo a nivel educativo sino en cualquier circunstancia o situación donde el hombre se desempeña, como es el caso de la acción colectiva de las agrupaciones civiles quienes junto con los tomadores de decisiones buscan proteger y mejorar la salud de los individuos, bajo una práctica social de transdisciplina, evaluada por herramientas como la que promueve la Oficina Sanitaria Panamericana de la Salud (OPS) en el lanzamiento de una iniciativa hemisférica, conocida como “Salud Pública en las Américas”, dirigida a definir y a medir el desempeño de las Funciones Esenciales de la Salud Pública (FESP) las que va más allá de evaluar las intervenciones de base poblacional o de las intervenciones comunitarias y que incluye la responsabilidad de asegurar el acceso a cuidados de salud de calidad. (OPS, 2002)

2. La Salud Pública y las Comunidades de Práctica

La Salud Pública puede ser conceptualizada como el aprendizaje social y el esfuerzo organizado del gobierno y la sociedad para proteger, mejorar y promover la salud de los individuos. Esta noción va más allá de las intervenciones de base poblacional o de las intervenciones comunitarias e incluye la responsabilidad de asegurar el acceso a cuidados de salud de calidad, bajo una práctica social interdisciplinaria (la comunidad civil, tomadores de decisiones y los académicos o profesionales de la salud) (OPS, 2002).

Funciones esenciales de la salud pública (FESP), las cuales son un conjunto de actuaciones que deben ser realizadas con fines concretos, necesarios para la obtención del objetivo central, que es asimismo la finalidad de la salud pública, es decir, mejorar la salud de las poblaciones. Al analizar una concepción operativa de las FESP estas son instrumentos e indicadores de las prácticas sociales, entendidas como la responsabilidad social hacia la salud pública.

Las Funciones Esenciales de la Salud Pública que han sido identificadas como críticas para la práctica de la salud pública en el ámbito local o municipal son:

1.-Monitoreo y análisis de la situación de salud de la población, 2.-Vigilancia de salud pública, 3.-Promoción, 4.-Participación social, 5.-Desarrollo de políticas, 6.-Regulación y fiscalización, 7.- Acceso equitativo de la población, 8.-Desarrollo de recursos humanos, 9.-Garantía de calidad de los servicios de salud, 10.-Investigación y 11-Reducción del impacto de emergencias y desastres en salud. (OPS, 2002)

Comunidades de práctica

El documento contiene un mapa conceptual que muestra el Concepto, Objetivos, Tipos, Fases, Metas, Premisas, Estructura y Características de las Comunidades de Práctica. Lo que proponemos, en consecuencia, son acciones a considerar y no tanto secuencias rígidas a seguir (figura 1).

Para cumplir las funciones esenciales de Salud Pública, se puede emplear una estrategia como las comunidades de práctica (CP), basada en la Teoría Social del Aprendizaje la cual se centra en las connotaciones más sociales y culturales que cognitivas, el grupo aprende a través de la práctica y la experiencia generada en colectivo, ubicándose el aprendizaje situado o experiencial, sus componentes son; aprendizaje por afiliación (comunidad), como devenir (identidad), como experiencia (significados) y el como hacer (práctica), (Wenger, 2001).

Las Comunidades de Prácticas son un grupo de personas o redes sociales compuestas de individuos y organizaciones que comparten una preocupación, un conjunto de problemas o un interés común acerca de un tema, y que profundizan su conocimiento y pericia en esta área a través de una interacción continuada, (Wenger, 2001; COPEH-TLAC, 2006). Como ha recalcado repetidamente Seely Brown los dos nombres, comunidad y práctica, tienen sentido si se usan juntos. Las Comunidades de Práctica se constituyen de forma natural por personas que quieren estar juntas generalmente para aprender alrededor de un conocimiento o práctica. Comunidad: personas que se respetan, reconocen, intercambian información, conocimiento y hacen algo juntas. Práctica: Acción experiencial de poner en práctica un conocimiento y reflexionar sobre dicha acción para aprender (Brown & Duguid, 1991).

No hay que confundir las comunidades de práctica y los equipos de trabajo, el cuadro siguiente muestra las diferencias entre ellos.

Equipos de trabajo	Comunidades de Práctica
Se diseñan para buscar soluciones	Se diseñan para aprender y crear conocimiento
Se buscan expertos cercanos a la solución	Se busca diversidad alrededor de una práctica
Se disuelven cuando se encuentra la solución	Se crean nuevas comunidades y grupos de interés desde la comunidad primaria
Se espera de los miembros contribuciones	Se espera de los miembros contribuciones pero los miembros esperan de la CP aprendizaje y sentido de pertenencia.

Cuadro 1. Diferencias entre Equipos de Trabajo y Comunidades de Práctica. Fuente: Arbonies et al., (2012).

Las comunidades de prácticas tienen por objetivos promover la participación, gestionar, identificar y almacenar los contenidos intercambiados entre los miembros de la CP, así como el desarrollo de un cuerpo común de conocimiento, compartir enfoques, problemas y necesidades, reflexionar sobre situaciones comunes profundizar el conocimiento en un tema, explorar ideas y generación continua de métodos, procedimientos, técnicas o actividades que generen nuevo conocimiento, mejorar relaciones personales, desarrollar sentido común de identidad. (Sanz, 2005; Wenger, 2001).

Los modelos de la CP: son el Presencial y el Virtual (Sanz, 2005) aunque también pueden ser Mixtos Una comunidad de práctica Presencial es el tradicional, en la que generalmente se desarrolla dentro de aulas y salas situacionales, etc., en la que la capacitación suele ser para un grupo determinado de individuos. La CP virtual puede hacer uso de medios: Síncronos (chats y videoconferencia) y Asíncronas (Foros de discusión, Blog, correo electrónico, etc.) (Garrido, 2003; Lasagna, 2004; Turnbull et al., 2009).

Para implementar una CP, la palabra clave es cultivar, en vez de crear, comenzar por las comunidades existentes, lo que implica que lo primero es identificar dichas comunidades.

Las Premisas o dimensiones de la CP son; a)Compromiso Mutuo: el hecho de que cada miembro de

la comunidad comparta su propio conocimiento y reciba el de los otros tiene más valor que el poder que, en otros círculos más clásicos, parece adquirir el que lo sabe todo. El conocimiento parcial de cada individuo es lo que le da valor dentro de la comunidad.

b)Empresa Conjunta: Los objetivos y necesidades que cubrir comunes, aunque no homogéneo. Cada miembro de la comunidad puede comprender ese objetivo de una manera distinta, pero aún así compartirlo. c)Repertorio Compartido: con el tiempo la CP va adquiriendo rutinas, palabras, herramientas, maneras de hacer, símbolos o conceptos que la comunidad ha producido o adoptado en el curso de su existencia y que han formado parte de su práctica. En concordancia con estas tres dimensiones, la CP debe ser un grupo social, especializado en la práctica y fuertemente participativo, con productos específicos e identificables, definidos por el mismo grupo (Wenger, 2001).

La *Estructura de la CP* esta compuesta de 3 niveles; el primero es el Núcleo, con un moderador o experto que estimula las discusiones así como mantener el foco de la comunidad y mediar entre los conflictos que puedan surgir entre los miembros de la CP. El Segundo Nivel es el primer círculo con los afiliados más activos o colaboradores y en tercer y último nivel un segundo círculo con un conjunto de personas que se interesan por la CP que pueden llegar a contribuir o no (Moreno, 2008).

La construcción colectiva de una práctica local es lo que hace posible cumplir las exigencias de una institución su práctica tiene las siguientes *características*: Proporciona soluciones a conflictos generados institucionalmente como las contradicciones entre las medidas y el trabajo, Sustenta una *memoria colectiva* que permita a los individuos llevar a cabo su trabajo sin que sea necesario que lo sepan todo, Ayuda a los principiantes a incorporarse a la comunidad participando en su práctica, Genera unas perspectivas y unos términos concretos que permiten la consecución de lo que es necesario hacer. Hace que el trabajo sea llevadero creando una atmósfera donde los aspectos monótonos y carentes de sentido del trabajo se entretengan con los rituales, las costumbres, historias, sucesos, dramas y ritmos de vida de la comunidad (Wenger, 2001).

Martin (2011) menciona que las fases de la CP son cuatro; *La primera es el Diseño* es la etapa de arranque, que suele ser la fase más crítica, la clave de esta fase es la flexibilidad, aquí se define tema, propósito, estrategia, se invitan participantes. Se eligen los medios de comunicación, elaborar el primer plan de acción.

La segunda fase es la Motivación, se analiza y se comparte conocimiento sobre el tema. Se utilizan los medios de comunicación virtual y presencial. Se realizan las primeras actividades conjuntas de miembros. Y se identifican nuevos participantes de la CP. Se debe plantearse un modelo simple de tareas, roles y responsabilidades entre los diferentes miembros que forman una CP, hay que tener en cuenta que solo hay 3 roles diferentes en una CP; Coordinador, Moderador y Participantes.

La tercera fase es la de Desarrollo, se implementa el plan de acción. Algunos participantes asumen tareas de coordinación. Se inicia un proceso de mayor nivel de compromiso y participación. Se comienza a generar conocimiento, y no solo intercambiarlo. Se difunde conocimiento elaborado por CP hacia otras redes y personas externas.

Cuarta fase la de Evolución, Se inicia una etapa donde la CP es referente en el tema de acuerdo a un público externo interesado. Se revisa la estrategia, propósitos y se elabora un nuevo plan de acción.

Ejemplo de las fases de las comunidades de Práctica

El Tema de la Comunidades de Práctica consistió en que el campesino, una vez utilizado el agroquímico, proceda a aplicar la herramienta del triple lavado, procedimiento que permite eliminar los residuos peligrosos de los envases, trasladándolos luego a los Centros Transitorios de Acopio.

Se crearon seis centros de acopio temporales: En la Cabecera municipal de San Martín de Hidalgo en la calle 5 de mayo y el tajo, Tepehuaje en la explanada de la plaza de toros, Crucero de Santa María en la salida al Conde, junto a la ETA y carretera a San Martín de Hidalgo a crucero de Santa María, Santa Cruz de las Flores en la calle Aldama No.8, Buenavista de Cañedo camino viejo a la cañada, frente a la unidad deportiva.

Con la participación del Gobierno municipal de San Martín de Hidalgo, Universidad de Guadalajara y los catorce vendedores de agroquímicos: Agropecuaria del Valle de San Martín de S.P.R. de R.L., Alfredo Núñez Figueroa, Productores García S.P.R. de R.L., Rica Semilla, Dekalb, La Valerio Camacho, Agrícola Tepehuaje, Agrícola Medina, A C.S.M., Agrícola Confiante, Agroproductores Ejidales de San Martín, José Ramos Ruelas, Venta de Semillas Fertilizantes y agroquímicos Marco Antonio Uribe Cortes, Agroquímicos Quirarte, será posible convertir la amenaza en una oportunidad, implementado una acción que muestre cómo con el trabajo conjunto se puede lograr un sector agropecuario limpio de envases en el municipio.

En estos seis centros se almacenaron transitoriamente los envases. Posteriormente se retiraron por el personal de la dirección de ecología del ayuntamiento para trasladarlos al centro de acopio de Ameca, Jalisco.

El siguiente cuadro muestra las fases de la creación de las comunidades de práctica.

Fases	Acciones
La primera es el Diseño.	a) Envase vacíos de plaguicidas b) Proporcionar información sobre la buena práctica de la disposición los envases de agroquímicos c) Creación de centros de acopio d) Con la participación del Gobierno municipal de San Martín de Hidalgo y los catorce vendedores de agroquímicos del municipio y académicos de la UDG. e) Folletos, mensajes de audio, videos y Mantas con información que explicará el triple lavado, el se considera como obligatorio en la Ley General de Equilibrio Ecológico en su artículo 143 y en la norma (INE-A 2001) y regulado por la SEMARNAT. f) El plan de acción consistió en que el campesino, una vez utilizado el plaguicida, proceda a aplicar la herramienta del triple lavado, procedimiento que permite eliminar los residuos peligrosos de los envases, trasladándolos luego a los Centros Transitorios de Acopio.
a) Se define tema b) Propósito c) Estrategia d) Se define y se invitan participantes e) Se escogen los medios de comunicación f) Se elabora el primer plan de acción.	

Fases	Acciones
<p>La segunda fase es la Motivación.</p> <p>a) Coordinador b) Moderador Participantes.</p>	<p>a) Presidente Municipal de San Martín de Hidalgo b) Académico de la Universidad de Guadalajara c) Comunidad Civil; vendedores de agroquímicos y trabajadores en el campo agrícola.</p> <p>Se empieza a desarrollar el aprendizaje social, con los tomadores de decisiones, académicos y comunidad civil.</p>
<p>La tercera fase es la de Desarrollo.</p> <p>Se difunde conocimiento elaborado por CP hacia otras redes y personas externas</p>	<p>Se difunde la creación de seis centros de Acopio para la disposición de envases vacíos de plaguicidas en terrenos prestados por los vendedores de agroquímicos.</p> <p>Se realiza el material de audio, videos, folletos informativos para que los campesinos realicen el triple lavado, se genera la frase “1,2 y 3, el triple lavado en un dos por tres” con la participación de académicos de la universidad de Guadalajara, Secretario del Ayuntamiento de San Martín y un vendedor de Agroquímico.</p>
<p>Cuarta fase la de Evolución.</p> <p>Se inicia una etapa donde la CP es referente</p>	<p>Para el siguiente ciclo agrícola se van a supervisar los potreros y a quienes se les detecten envases tirados en sus propiedades, serán sujetos al mandato del Reglamento Municipal de Ecología y de la Ley Estatal del Equilibrio Ecológico, por lo que se les pide a los agricultores que tengan especial cuidado en el manejo de los envases de los productos químicos y que actúen con responsabilidad social al llevarlos a los centros de acopio para su oportuna disposición final.</p>

Cuadro 2. Ejemplo de las fases para la creación de comunidades de práctica.

3. Conclusión

La propuesta formulada sobre la conformación de comunidades de práctica, en un contexto de gestión del conocimiento en el ámbito de la salud pública, reconoce que el conocimiento acumulado por los

miembros de la comunidad constituye un elemento esencial para impulsar el desarrollo la comunidad, por tal motivo la estructura debe girar en torno a la generación y transferencia del conocimiento, para lo cual se requiere concebir y desarrollar un modelo de aprendizaje centrado en la comunicación, la relación y la reciprocidad. La propuesta que se presenta en este trabajo es un ejemplo de ello.

Desde este punto de vista, este trabajo confirma que es necesario fomentar la creación de contextos de aprendizaje entre iguales que ayuden en la comunicación entre los diferentes participantes en una acción formativa presencial. Creemos que mediante este ambiente de intercambio, de la información obtenida de los tomadores de decisiones, académicos y comunidad civil, se posibilita la reflexión y la adquisición de nuevos conocimientos desde el marco del aprendizaje autónomo, siempre valorando los tiempos para esta adquisición.

Abreviaturas

CP.- Comunidad de Práctica.
OPS.- Oficina Sanitaria Panamericana de la Salud.
FESP.- Funciones esenciales de la salud pública

Referencias

Arbonies, Á., Letona, M., Fernández, J., Ciarán, I., Enriquez, P., Sánchez, P., . . . Triguero, S. (2012). Manual para Crear Y Gestionar Comunidades de Práctica. Rentería, España.

Brown, J. S., & Duguid, P. (1991). Organizational learning and communities-of-practice: Toward a unified view of working, learning, and innovation. *Organization science*, 2(1), 40-57.

CoPEH-LAC. (2006). Comunidades de Práctica sobre el Enfoque Ecosistémico en Salud Humana-Los Toxicos en America Latina y el Caribe. From http://www.insp.mx/copehtlac/esp/inf/comunidad_practica.php

Garrido, A. (2003). El aprendizaje como identidad de participación en la práctica de una comunidad virtual. Tesis Doctoral. Cataluña: UOC.

Lasagna, M. (2004). Los entornos virtuales como

herramienta de aprendizaje y comunidad para gestores locales: la experiencia del Curso de Gobernabilidad Electrónica Local. IX Congreso Internacional del CLAD sobre la Reforma del Estado y de la Administración Pública, (pp. 1-20). Madrid.
 Martin, G., Salazar, L., Aguirre, O., Matallana, J., Robles, O., Granados, J., et al. (2011). Guía Comunidades de Práctica. Washinton: PNUD.
 Moreno, C. T. (2008). Comunidades de Práctica (CoP) Gestión del Conocimiento.

OPS. (2002). La Salud Pública en las Américas. Nuevos Conceptos, Análisis del Desempeño y Bases para la Acción. Washington, D.C: OPS.

Sanz, S. (2005). Comunidades de Práctica Virtuales: Acceso y Uso de Contenidos. Revista de Universidad y Sociedad del Conocimiento , 2 (002), 26-35.

Turnbull, A., Summers, J. A., Gotto, G., Stowe, M., Beauchamp, D., Klein, S., et al. (2009). Fostering Wisdom-Based Action Through Web 2.0 Communities of Practice. Infants & Young Children , 22 (1), 54-62.

Wenger, E. (2001). Comunidades de práctica: Aprendizaje, significado e identidad. Barcelona: Paídos Ibérica.

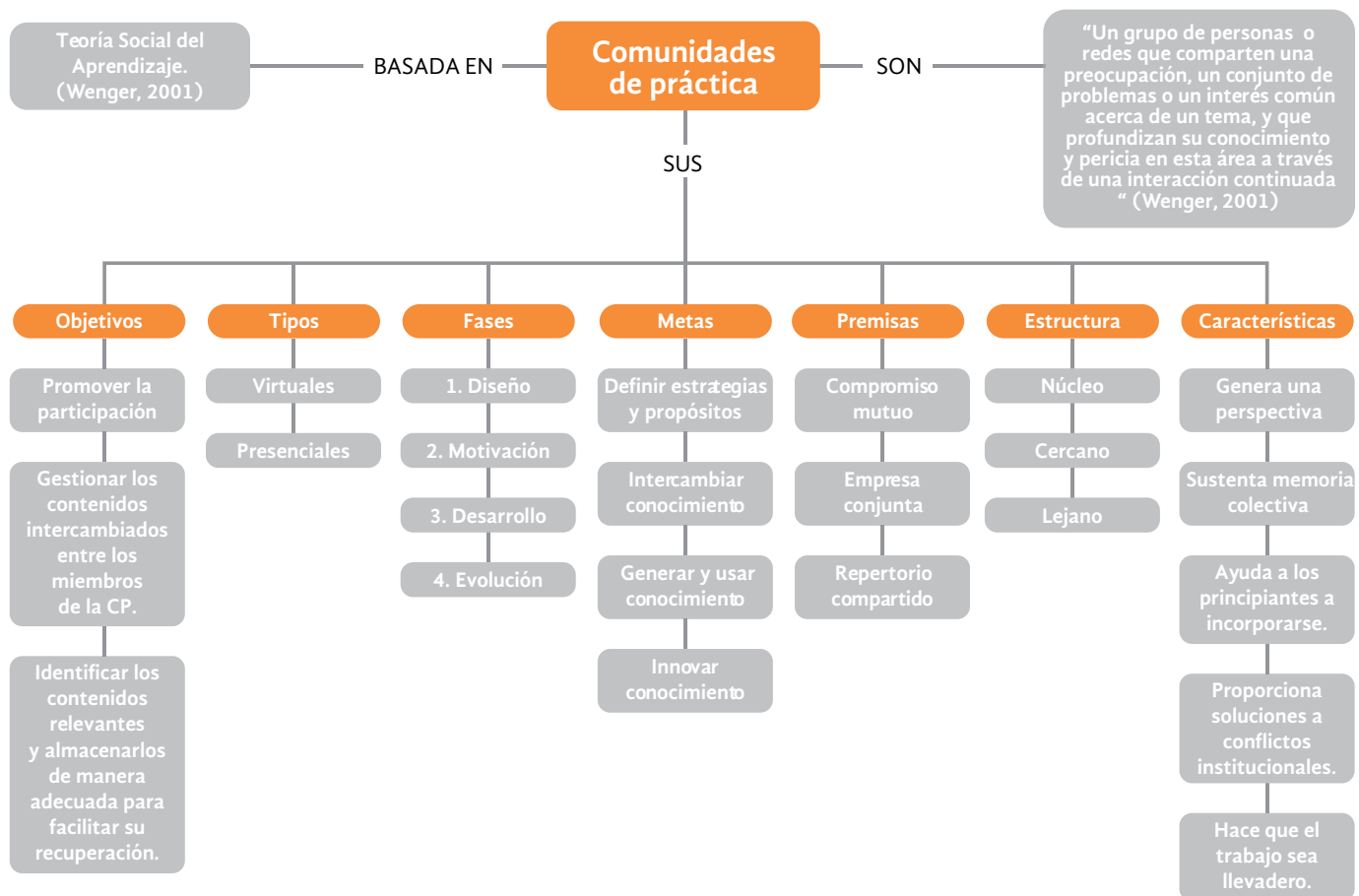


Figura 1. Comunidad de Práctica. Fuente: Elaboración propia.

Generalidades de la estadística

Rizo-Curiel Genoveva^{1,2}

¹Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud,
Departamento de Salud Pública Guadalajara, Jalisco, México.

²Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Tonalá,
Profesor de estadística, Guadalajara, Jalisco, México.

*curiel.g@hotmail.com

Para citar este artículo:

Rizo-Curiel Genoveva. (Enero 2017). Generalidades de la estadística.
Revista Acta de Ciencia en Salud, 2(1): 46-50.

Los métodos estadísticos son técnicas para hacer comprensible la información cuantitativa y para darle un sentido. Con su ayuda, los datos cuantitativos reunidos en un proyecto de investigación dejarán de ser una “masa” de números expuesta de manera incoherente.

John Graunt es el pionero de la introducción de la estadística a la Salud con su estudio de la mortalidad en Londres en el Siglo XVII.

Las palabras Estadística y Estadísticas tienen dos concepciones diferentes. Las Estadísticas es el sinónimo de datos numéricos, mientras que la Estadística es el método utilizado en el manejo de los datos numéricos, es decir: es el método de recolectar, elaborar, analizar e interpretar datos numéricos.

La Estadística suele clasificarse en descriptiva e inferencial.

La Estadística Descriptiva es la utilizada para describir y resumir el conjunto de datos del investigador, por ejemplo, las medidas de tendencia central, de dispersión y de resumen, media, desviación estándar y otras.

La Estadística inferencial (o deductiva) es aquella que permite al operador deducir si las relaciones en una muestra pueden ocurrir en una población mayor. La estadística inferencial se clasifica en Paramétrica y no paramétrica.

- La Paramétrica, es la estadística deductiva que comprende: a) suposiciones sobre la distribución de las variables; b) utilización de valores de la población (“Parámetros”), y c) el empleo de medidas cuantitativas.

- La No paramétrica, es la clase general de estadística inferencial sin suposiciones rigurosas sobre la distribución de variables.

La estadística no paramétrica se caracteriza por tres atributos:

- Los procedimientos de inferencia que no se refieren a parámetros de población.
- Las pruebas no paramétricas deben aplicarse cuando el tamaño de la muestra sea menor de 11 casos y cuando el tamaño de la muestra sea mayor de 11 casos, pero no se cumplan las condiciones de aplicabilidad de las pruebas paramétricas; como sería la curva normal.
- Cuando los datos han sido medidos en escalas nominales u ordinales.

Clasificación de la estadística descriptiva según su prueba			
Tipo	Prueba	Signo	*Variable
Medidas de tendencia central	Mediana	Md	Cuantitativa
	Media	-	Cuantitativa
	Moda	Mo	Cuantitativa
Medidas de dispersión	Varianza	S ²	Cuantitativa
	Desviación estándar	S	Cuantitativa
	Rango	Rango	Cuantitativa
Medidas de frecuencia	Tasas	Tasa	Cualitativa
	Razones	Razón	Cualitativa
	Proporciones	P	Cualitativa
	Porcentajes	%	Cualitativa

* Las variables, son las características o atributos que posee la población.

Clasificación de la estadística inferencial paramétrica según sus pruebas				
Nombre de la prueba	Signos	Grados de libertad	Variable (independiente)	Variable (dependiente)
t para muestras Independientes	t	n ₁ +n ₂ -2	Nominal	Continua
t para muestras Pareadas	t	n-1	Nominal	Discontinua
Correlación de Pearson	r	n-2	Continua	Continua
Regresión lineal simple	b	n-1	Continua	Discontinua

Clasificación de la estadística inferencial no paramétrica según sus pruebas				
Nombre de la prueba	Signos	Grados de libertad	Variable (independiente)	Variable (dependiente)
Chi cuadrada	X ²	(r-1)(c-1)	Nominal	Nominal
Prueba exacta de Fisher	p	-----	Nominal	Nominal
Corrección de Yates	X ²	(r-1)(c-1)	Nominal	Nominal
U de Mann-Whitney	U	n-1	Nominal	Ordinal
Wilcoxon	Z	n-2	Nominal	Ordinal
Kruskal-Wallis	H	Números de grupos -1	Nominal	Ordinal
Friedman	X _r ²	Números de grupos -1	Nominal	Ordinal
Rho de Sperman	p	n-2	Ordinal	Ordinal
Tau de Kendall	t	n-2	Ordinal	Ordinal

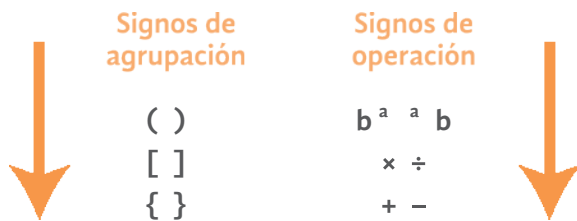
Principios matemáticos en la aplicación de operaciones

Muchos individuos se intimidan ante la Estadística porque piensan “que no tienen habilidades para las matemáticas”.

No es necesario gran talento matemático para disfrutar de las ventajas del análisis estadístico. Para aplicar e interpretar los datos estadísticos, sólo se necesitan habilidades aritméticas muy básicas (suma, resta, multiplicación y división) y cierta capacidad de pensamiento lógico.

Para la realización de una operación matemática se deben considerar los siguientes principios:

JERARQUÍA DE SIGNOS



1. Realizar signos de agrupación, en el siguiente orden:

Paréntesis (), corchetes [] y llaves { }.

2. Realizar potencia, raíz cuadrada, multiplicaciones, divisiones, sumas y restas.

Notas:

- Se resuelve primero el numerador y después el denominador
- Los paréntesis indican agrupación o multiplicación según el caso.
- Para que se cumpla la condición de agrupación tiene que haber una operación matemática dentro del paréntesis, ejemplo: $3(2 + 8)$
- El orden de los factores no altera el producto en multiplicación y suma.
- Las operaciones con valores \rightarrow Menos por menos da más, más por más da más. menos por más es menos y que más por menos es menos
- Todas las operaciones se resuelven de dos en dos y de izquierda a derecha.

Formas de expresar las operaciones matemáticas

Multiplicación	X	*	•	() ()	p ()	() p	3 ()	() 3	pq
División	/	—	:	÷					
Suma	+	Σ							
Resta	-								

Ejemplo:

a) $1+1 \times 2 =$
 $\quad \quad \quad \downarrow$
 $1+2=3$

b) $1 \times 2 + 1 =$
 $\quad \quad \quad \downarrow$
 $2+1=3$

c) $3(5+1)(8 \times 4) =$
 $\quad \quad \quad \downarrow \quad \quad \downarrow$
 $3(6) \quad (32)$
 $\quad \quad \quad \downarrow \quad \quad \downarrow$
 $(18) \quad (32)$
 $\quad \quad \quad \downarrow$
 576

d) $2+1 \times 2 =$
 $\quad \quad \quad \downarrow$
 $2+2=4$

(en este caso los paréntesis simbolizan multiplicación y no agrupación)

Variables

Las Variables son las características o atributos que posee la población, se les denomina así porque no todos quedan clasificados en la misma categoría o clase (es lo que varía). Se clasifican en:

Variables independientes

La variable independiente es aquella que el investigador puede tener bajo control.

Ejem.

En un estudio experimental que tiene como finalidad obtener información acerca de la efectividad de diferentes métodos de enseñanza de estadística a alumnos de ciencias de la salud. El investigador tiene la capacidad de manejar los métodos de enseñanza, la selección de los métodos que se van a incluir están bajo su control. El método de enseñanza estadística se denomina variable independiente.

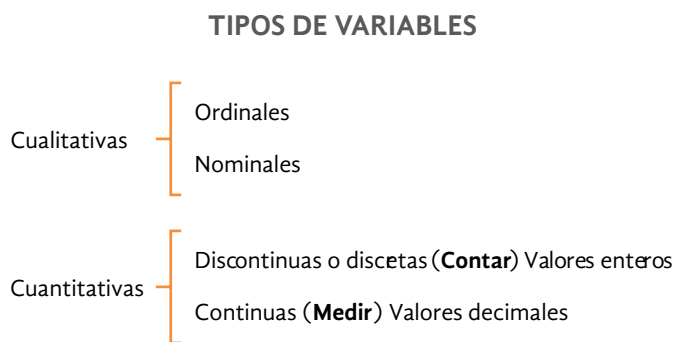
Variable dependiente

La variable dependiente refleja cualquier efecto que pueda acompañar el manejo de la variable independiente.

Ejem.

En el experimento ideado para adquirir información sobre la efectividad de diferentes métodos de enseñanza de estadística, el aprovechamiento en estadística de los estudiantes es la variable dependiente.

Existen dos tipos de variables: las cualitativas y cuantitativas, el siguiente esquema muestra que en las cualitativas tiene dos escalas; la ordinal y la nominal y las variables cuantitativas se dividen en discontinuas y continuas.



Cualitativas

Es la presencia o ausencia de una cualidad o atributo las cuales no pueden ser medidas con números.

Las variables cualitativas se clasifican en:

Ordinales

Son aquellas cuyas características pueden recibir algún orden subjetivo. Su característica principal es que al ser clasificadas de una manera se puede asumir que se es más o menos que las otras, aunque se desconoce qué tanto más o qué tanto menos.

Ejemplo:

Dolor: poco, mucho.

Avance de la enfermedad: buena, regular y mala.

Nominales

Es aquella cuyas características se definen por un nombre, no tiene modalidades numéricas y el ser definidos por uno de ellos no implica ser más o menos que el otro (Un criterio de orden).

Ejemplo:

Sexo: masculino y femenino.

Ocupación: empleado, obrero.

Cuantitativas

Cuando la característica puede ser cuantificada y es posible asignarle un valor numérico.

Las variables cuantitativas se clasifican en:

Discontinuas o Discretas.

Aquellas cuyos valores están separados entre sí por una determinada cantidad (números enteros).

Ejemplo:

Número de consultas otorgadas por un médico en un día

Conteo de linfocitos en sangre.

Continuas

Son aquellas en las que se puede obtener un cantidad infinita de valores entre dos puntos de sus escalas.

Ejemplo:

Edad: años, meses. **Peso:** Kilos, gramos. **Estatura:** metros/centímetros.

Referencias Bibliográficas

García de Alba, E. (1995). Estadística para el equipo del área de la salud. Guadalajara: Universidad de Guadalajara.

Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, P. (1998). Metodología de la Investigación. México, D.F: Mc Graw Hill.

Organización Panamericana de la Salud. (1986). Manual sobre el enfoque de riesgo en la atención materno infantil. Washington: Organización Panamericana de la Salud.

Pando, M., Aranda, C., Rodríguez, G., Salinas, E., & Pozos, E. (2006). Factores psicosociales y burnout en docentes del Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Recuperado el 1 de 02 de 2008, de <http://www.medigraphic.com/pdfs/invsal/isg-2006/isg063f.pdf>

Peña, D., & Romo, J. (1997). Introducción a la Estadística para la Ciencias Sociales. Madrid: Mc Graw Hill.

Polit, D., & Hungler, B. (2000). Investigación Científica en Ciencias de la Salud. México, D.F: Mc Graw Hill.

Rebagliato, M. (1996). Población del estudio. Técnicas de muestreo y tamaño de la muestra. En M. Rebagliato, I. Ruiz, & M. Arranz, Metodología de Investigación en Epidemiología (págs. 73-94). Madrid: Díaz de Santos.

Salkind, N. (1998). Métodos de Investigación. México, D.F: Prentice Hall.

Estrategias terapéuticas con RNA de interferencia para enfermedades hepáticas

Título Corto:

RNA de interferencia una terapia potencial en las enfermedades hepáticas

López-de la Mora David Alejandro², Sánchez-Roque Cibeles M. Ciboney¹

¹Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

²Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, México.

Para citar este artículo:

López-de la Mora, D. A., Sánchez-Roque, C.M.C. (Enero 2017). Estrategias terapéuticas con RNA de interferencia para enfermedades hepáticas. *Revista Acta de Ciencia en Salud*, 2(1), 51-62.

Resumen:

Las enfermedades hepáticas son un problema de gran impacto económico y social, pues son enfermedades crónicas que tienen consecuencias graves, algunas irreversibles; pudiendo llegar a limitar el desempeño laboral. Las enfermedades del hígado constituyen una de las primeras causas de muerte en muchos de los países desarrollados. La etiología del daño hepático es muy variada, pudiendo ser viral (virus de la hepatitis C o B), por consumo excesivo de alcohol, ingesta crónica de fármacos hepatotóxicos, enfermedades metabólicas, etc. El tratamiento para la enfermedad hepática es limitado y generalmente poco efectivo, por lo que existe una búsqueda constante de nuevas terapias. Una de las nuevas propuestas

terapéuticas es el RNA de interferencia (iRNA) que ha demostrado un enorme potencial, en el estudio de mecanismos celulares que se fundamentan en la pérdida de función de un gen. En el caso de las enfermedades hepáticas, el empleo del RNA de interferencia se ha enfocado a suprimir funciones fibrogénicas, inflamatorias o inhibir la replicación viral en el caso del virus de hepatitis C o B. Estas estrategias terapéuticas han sido exitosas en cultivos celulares o modelos animales como validación de la prueba de concepto, por lo que en la próxima década se esperan aplicaciones clínicas de los RNAs de interferencia sobretodo en el área de enfermedades crónico-degenerativas e infecciones virales.

Abstract:

Hepatic diseases are a problem of great economic and social impact, since they are chronic diseases that have serious consequences, some of them irreversible and that can limit the labor performance. Liver diseases constitute one of the main cause of death in most of the developed countries. The etiology

of the hepatic damage is very varied, like viral (virus of the hepatitis C or B), excessive consumption of alcohol, chronic ingestion of hepatotoxic drugs, metabolic diseases, etc. Actual treatment for hepatic disease is limited and generally not effective, for that reason there exists a constant search of new

therapies. One of the new therapeutic offers is the interference RNA (iRNA) that has demonstrated an enormous potential, in the study of cellular mechanisms that are based on the loss of function of a gene. In the case of hepatic diseases, the employment of the iRNA has focused in suppressing fibrogenic functions, inflammation or inhibits viral replication in case of hepatitis C or B virus. These therapeutic strategies have demonstrated success

in cell cultures or animal models as validation of the proof of concept, base on this in the next decade it is expected that interference iRNAs can be taken to clinical applications, especially in the field of chronic-degenerative diseases and viral infections.

Palabras clave: siRNA, Hepatitis C Virus, fibrosis, RNA interference, Knock out Genes

El hígado y sus patologías

El hígado es un órgano estructural y funcionalmente heterogéneo y es considerado el segundo órgano más complejo después del cerebro (1). Una de las enfermedades crónicas más frecuentes del hígado es la cirrosis hepática (CH), que se encuentra en las 10 primeras causas de muerte en el mundo occidental. En México la CH ocupa el 4º lugar en la mortalidad general, además de ser una importante causa de morbilidad (2,3).

La CH es un proceso difuso caracterizado por fibrosis y conversión de la arquitectura hepática normal a nódulos estructuralmente anormales (4). Existen consecuencias de la cirrosis hepática sobre la salud del individuo, mismas que dependen fundamentalmente del grado de funcionalidad que el hígado conserva a pesar de la alteración histológica. La CH es el resultado de un daño acumulado habitualmente durante varios años, que se caracteriza por la presencia de fibrosis en el tejido hepático (4,5). La fibrosis es ocasionada por el depósito excesivo de proteínas de matriz extracelular en el hígado, particularmente en el Espacio de Disse ubicado entre el sinusoides y los hepatocitos. El diagnóstico de CH se basa en el análisis histológico de una biopsia hepática que demuestre nódulos de regeneración por el acúmulo de fibras que aíslan áreas de tejido hepático. Estos septos fibróticos alteran la arquitectura del órgano y dificultan el intercambio de moléculas de secreción, depuración y nutrientes entre los hepatocitos y los sinusoides (6).

Entre las principales causas de la CH se encuentran las hepatitis crónicas por virus tipo C (Hepatitis C o HCV), virus tipo B (Hepatitis B o HBV) y virus tipo A (4).

Infeción crónica por virus de hepatitis C y subtipos A y B

La hepatitis A es causada por un virus de RNA desnudo de la familia Picornaviridae, puede estar activo en el medio ambiente durante semanas, pero es inactivado si se calienta a más de 85° C durante 1 minuto o por la exposición al hipoclorito de sodio (comúnmente conocido como “cloro”). No existe algún animal que funcione como reservorio de la infección (7). Según la OMS esta enfermedad afecta a 1.5 millones de personas anualmente (8).

El Virus de la Hepatitis A (HAV por sus siglas en ingles) se replica en el hígado, se excreta en la bilis y se elimina en la heces. El grado máximo de infección se produce durante las 2 semanas antes de la aparición de la ictericia. La forma de transmisión mas común es el contacto de persona a persona en los hogares extendiéndose así a toda la familia. Pero también se puede transmitir por agua contaminada con heces fecales de alguna persona infectada con HAV.(7)

No existe un tratamiento específico para el HAV pero la mayoría de las personas infectadas logra recuperarse sin haber presentado consecuencias en el

hígado. La muerte por insuficiencia hepática aguda o casos que requieran trasplante a consecuencia del HAV se produce menos del 1% de los casos presentados por esta enfermedad.(9)

Por otra parte el virus de la hepatitis B (HBV por sus siglas en inglés) a pesar que existen vacunas muy efectivas para su prevención esta enfermedad ha prevalecido durante aproximadamente 25 años, cerca de 400 millones de personas están infectadas alrededor del mundo.(10)

El HBV es un virus de DNA hepatótrofo no citopático de la familia Hepadnaviridae, con una prevalencia alta en Asia y África principalmente. Aproximadamente el 5% de los individuos desarrollan una infección crónica. La mayoría de los pacientes con infección crónica siguen siendo asintomáticos y no hay daño hepático potencialmente mortal, el resto (10-30%) de los pacientes desarrollan cirrosis hepática con posible progresión a cáncer de hígado.(11)

Entre las enfermedades hepáticas la hepatitis C es una de las más importantes ya que afecta a más de 170 millones de personas en todo el mundo (12). El virus establece una infección persistente en el hígado, dando lugar progresivamente a la hepatitis crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (13). Los seis principales genotipos del HCV difieren en su secuencia nucleotídica más del 30% y presentan un curso clínico y una distribución geográfica variable.

Los genotipos 1a y 1b son los más comunes en Europa occidental y América del Norte, y los genotipos 2 y 3 se detectan con menor prevalencia en estas regiones. El genotipo 4 se encuentra comúnmente en Egipto, el genotipo 5 en Sudáfrica y el genotipo 6 en el sudeste de Asia (14).

El virus usualmente se transmite por vía percutánea y la transmisión perinatal es poco común. Las infecciones por HCV son particularmente comunes en individuos infectados con virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1), usuarios de drogas intravenosas, sus parejas sexuales e internos de centros penitenciarios (15). Las infecciones agudas por HCV suelen ser asintomáticas o asociadas con síntomas leves. Sin embargo, el virus tiene una tendencia a persistir en el 60-80% de los casos (16).

El mecanismo de hepatocarcinogénesis relacionada con el HCV no está totalmente dilucidado y es probable que implique efectos virales directos, indirectos y relacionados con el genotipo del virus (17).

El HCV es miembro de la familia Flaviviridae y se clasifica dentro del género Hepacivirus. El virión del HCV está envuelto y contiene un genoma de RNA de cadena sencilla sin capa de 9.6 kb. Un sitio interno de entrada ribosomal (IRES por sus siglas en inglés), responsable de la traducción inicial, se encuentra dentro de la región 5' No Traducida (5'-NTR) del genoma del HCV. El genoma del HCV codifica para un solo marco de lectura abierto (ORF por sus siglas en inglés), flanqueado por la región 5'-NTR y 3'-NTR. La poliproteína precursora es procesada por escisión proteolítica generando 10 proteínas virales: C, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. Las proteínas de la envoltura están codificadas por E1 y E2, el núcleo viral es derivado de la secuencia C. Las proteínas no estructurales (NS2, NS3 y NS4A) juegan un papel importante en el montaje de la proteasa viral formando un compartimento de membrana especializado para el replicón viral (NS4B) (Figura 1). La proteína hidrofóbica p7 forma un canal iónico y es crítica para la inefectividad del virión (18), (19).

Un análogo de la proteína F ha sido recientemente descrito, se genera por la iniciación de la traducción en AUG y el marco de lectura ribosomal en el codón 11 aproximadamente. Esta proteína se expresa durante la infección natural, pero su función aún no se determina (20). A diferencia del HBV, el ciclo de vida del HCV es citoplasmático. La replicación del virus de la hepatitis C implica la formación de menos RNA y dsRNAs intermediarios dentro del retículo endoplasmico.

Aunque el dsRNA del HCV activa cascadas de señales para la respuesta inmune innata, los efectos celulares con funciones antivirales son contrarrestados por las proteínas E2, NS3 y NS5A (21), (22). La heterogeneidad de secuencia y la rápida evolución de las cuasiespecies son características de la infección por el HCV. Esto se debe a la alta tasa de error de la polimerasa de RNA dependiente de RNA codificada por NS5B. La variabilidad de secuencia no está distribuida uniformemente por todo el genoma, y la secuencia 5'-NTR parece estar particularmente

bien conservada. Las características estructurales de esta región, que determinan su función como un IRES, probablemente imponen la conservación de la secuencia (17). La replicación del HCV in vivo alcanza una viremia máxima de alrededor de 10⁶ equivalentes de genoma por mililitro de suero en los chimpancés. Análisis de sensibilidad indican que el HCV se replica activamente en sólo unos pocos hepatocitos o en un nivel bajo en todo el hígado (23).

Modelos experimentales del virus de hepatitis C

La propagación del HCV en cultivos celulares ha sido difícil de lograr, y la reproducción exitosa de la replicación del HCV in vitro ha sido recientemente descrita. Los sistemas de replicación subgenómico se han utilizado con éxito para estudiar aspectos de la replicación del HCV y evaluar la eficacia terapéutica de los agentes antivirales. Estos replicones no poseen las secuencias estructurales que se requieren para producir viriones infecciosos, y tienen mutaciones que permiten la propagación en cultivos celulares (19). Actualmente los modelos in vivo disponibles de la infección por HCV son limitados e incluyen el chimpancé y los quiméricos ratones inmunodeficientes que se injertan con hepatocitos humanos. (17)

Terapias actuales contra el virus de hepatitis C

Hasta el momento no existen vacunas para el virus de hepatitis C (24). La dificultad de erradicar esta enfermedad se atribuye a las limitadas opciones de tratamiento existentes y la insatisfactoria eficacia de los mismos (25). La terapia actual para la infección crónica por el HCV implica una extendida dosificación con interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina (RBV), combinación que es considerada el tratamiento más eficaz (26), (24). Este régimen ofrece una respuesta virológica sostenida en alrededor del 50% de los pacientes infectados por el genotipo 1 del HCV, que es el genotipo prevalente en los Estados Unidos, Europa y Japón. En contraste los pacientes infectados con genotipos 2 o 3 tienen un 80% de respuesta virológica sostenida. La terapia con PEG-IFN más RBV se ha asociado con efectos secundarios graves como neutropenia, trombocitopenia y anemia (27). Las inexorables consecuencias de la infección crónica con el HCV, así como las limitaciones del tratamiento actual han creado

una demanda de nuevos tratamientos a desarrollar. (28) Recientemente, una pequeña molécula (BIL-ND 2061) inhibidor de la proteasa NS3 ha mostrado ser más eficiente que la terapia de interferón combinado con ribavirin en ensayos clínicos restringidos. (29)

Una de las propuestas más novedosas para inhibir la replicación del HCV es el uso del silenciamiento de genes empleando RNA de interferencia (RNAi). El descubrimiento de estas moléculas de RNA que regulan la expresión de genes ha sido uno de los más grandes avances en la biología en las últimas décadas (30,31).

RNA de interferencia

El silenciamiento de genes por RNA de interferencia es un mecanismo muy bien conservado en la naturaleza, altamente eficiente y específico, en el que moléculas de RNA de doble cadena (dsRNA) regulan la expresión de genes (32,30). Este mecanismo se describió in vitro utilizando extractos de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. Los estudios revelaron que moléculas largas de dsRNA eran cortadas en fragmentos pequeños con una estructura específica de dos cadenas de 21 a 25 nucleótidos, donde 19 nucleótidos son complementarios y dos nucleótidos en los extremos se encuentran sin aparearse. Estas moléculas son a lo que se llama RNA interferentes pequeños (siRNA; por sus siglas en inglés small interfering RNA) y se demostró que son las mediadoras en el proceso de interferencia de la expresión génica.

El uso de RNAi provoca una fuerte respuesta citotóxica en células de mamíferos, lo que lleva a la degradación no específica del RNA transcrito y un paro general de la traducción de proteínas de la célula huésped. Este problema se ha resuelto utilizando un siRNA sintético (menos de 30 pb) que es suficientemente largo para mediar la supresión de genes específicos, pero es lo suficientemente corto como para evadir los efectos adversos del dsRNAs. (34). Los siRNAs se han encontrado de manera endógena en una variedad de organismos. Para su uso experimental son producidos de manera sintética y dirigidos a un mRNA específico de células de mamíferos. Naturalmente son producidos a partir de precursores de RNA de doble cadena que pueden

variar de tamaño y origen. Estos precursores son procesados a siRNA por un tipo de RNAsa tipo III, conocida como DICER. En general, el siRNA de doble cadena de menos de 30 pares de bases no induce la respuesta inmune antiviral por interferón (IFN). Los siRNAs resultantes del procesamiento por DICER se incorporan a un complejo de proteínas denominado RISC (por sus siglas en inglés, RNA Induced Silencing Complex). En este complejo se separa la doble cadena, y solo una de las cadenas seguirá acoplada al complejo, la cual se denomina cadena guía. Esta cadena guía es complementaria al mRNA blanco con el que interaccionara formando la unión siRNA-mRNA que resulta en un corte del mRNA y su posterior degradación. Los siRNA exógenos también pueden dirigir silenciamiento de la transcripción de genes por la inducción de formación de heterocromatina, guiada por la metilación de histonas y/o deacetilación, y por la metilación del DNA. (31)(36)

Otra manera de generar experimentalmente RNA de interferencia endógenos es empleando vectores virales que produzcan shRNAs (por sus siglas en inglés, Short Hairpin RNA). El transcrito para el shRNA es sintetizado en los núcleos de las células, procesado y transportado al citoplasma, y finalmente procesado por el complejo RISC para desarrollar su actividad degradadora del mRNAs del gen de interés. (36)

Inhibición del HCV empleando iRNA

Gracias a su potencia y especificidad, el RNAi rápidamente se ha convertido en una herramienta poderosa de la investigación básica para analizar funciones de genes y su potencial en aplicaciones terapéuticas. Recientemente, se ha reportado la inhibición exitosa de varios patógenos humanos empleando RNAi, incluyendo el virus de inmunodeficiencia humana, poliovirus, virus de la influenza, virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), y virus de hepatitis B (HBV). (37)

Como el HCV es un virus de RNA que se replica en el citoplasma de los hepatocitos, es un candidato ideal para el tratamiento basado en el RNAi. Sin embargo, el alto grado de heterogeneidad de las secuencias virales ha sido un obstáculo especialmente importante para el desarrollo de antivirales

efectivos mediante metodología de RNAi. Una de las regiones más conservadas del genoma viral es la región 5'-NTR del HCV. (9)

En una de las primeras investigaciones empleando RNAi contra el HCV Yokota y colaboradores (35) diseñaron cinco siRNAs contra la región 5'-NTR. Los cuales fueron los siguientes:

1) siRNA 12:
5'-GCCCCCGAUUGGGGGCGACTT-3' (sentido),
3'-TTCGGGGGCUAACCCCGCUA-5' (antisentido).

2) siRNA 82:
5'-GCGUCUAGCCAUGGCGUUATT-3' (sentido),
3'-TTCGCAGAUCGGUACCGCAAU-5' (antisentido).

3) siRNA 189:
5'-GGACGACCGGGUCCUUCUTT-3' (sentido),
3'-TTCCUGCUGGCCAGGAAAGA-5' (antisentido).

4) siRNA 286:
5'-GGCCUUGUGGUACUGCCUGTT-3' (sentido),
3'-TTCCGGAACACCAUGACGGAC-5' (antisentido).

5) siRNA 331:
5'-GGUCUCGUAGACCGUGCACTT-3' (sentido),
3'-TTCCAGAGCAUCUGGCACGUG-5' (antisentido).

Se observó que el siRNA 331 fue el más efectivo con una inhibición del ~80% del replicón del virus, mientras que el siRNA 12 fue el menos efectivo pues incrementa la actividad del replicón.

En 2003 Seo y colaboradores (38) diseñaron cuatro siRNAs dúplex de 21pb que dirigieron contra diferentes regiones del 5'UTR del genoma del virus de la hepatitis C.

1) siRNA 5U5:
5'-GUACUGCCUGAUAGGGUGCUU-3' (sentido),
3'-UUCAUGACGGACUAUCCCACG-5' (antisentido).

2) siRNA GL2:
5'-CGUACGCGGAAUACUUCGAUU-3' (sentido),
3'-UUGCAUGCGCCUUAUGAAGCU-5' (antisentido).

3) siRNA GL3:
5'-CUUACGCUGAGUACUUCGAUU-3' (sentido),
3'-UUGAAUGCGACUCAUGAAGCU-5' (antisentido).

4) siRNA SIN:
5'-AUCUCUACGGUGGUCCUAAUU-3' (sentido),
3'-UUUAGAGAUGCCACCAGGAUU-5' (antisentido).

Transfectaron estos siRNA's en células 5-2, una línea derivada de células Huh-7 que alberga RNA subgenómico autónomo-replicante de HCV acoplado al gen de la luciferasa que refleja indirectamente los niveles de replicación del virus. Los niveles de replicación se redujeron hasta un 85% de forma dosis-dependiente empleando el siRNA 5U5 en comparación con los controles. También se analizó la posible toxicidad celular implicada con la transfección de estos siRNA's, pero los niveles de ATP en las células no mostraron cambios en las células transfectadas. El efecto de 5U5 en la replicación del RNA del HCV se corroboró mediante PCR cuantitativo mostrando una reducción similar a la observada con la medición por luciferasa.

Los resultados de Seo y sus colaboradores muestran que un siRNA de 21 pares de bases es capaz de inhibir el RNA del HCV en células de hígado humano, lo que implica que la célula tiene los componentes funcionales necesarios para ello. Sin embargo, no se descarta la posibilidad de que el HCV interfiere con la capacidad de DICER para generar un siRNA endógeno o procesar shRNA exógeno. Por la persistencia de la infección el HCV puede haber desarrollado mecanismos para evadir la vía del siRNA. Sin embargo, la introducción de un siRNA dúplex preformado no requiere procesamiento por DICER lo que ayudaría al éxito del siRNA.

En el 2007 Sakamoto y colaboradores (39) investigaron los efectos de secuencias de RNA interferente in vivo. Utilizando vectores recombinantes de retrovirus y adenovirus que expresaron un shRNA dirigido a la región 5'UTR tanto en células Huh7 y Retro Pack PT67 que expresaban el replicón del HCV genotipo 1b como en ratones transgénicos CN2-29, los cuales son inducidos a expresar mRNA para las proteínas estructurales del HCV (genotipo 1b) por el sistema Cre/loxP, modelo experimental de infección por HCV (40).

Los shRNAs contruidos fueron los siguientes:

1) shRNA-HCV-19:
5'-GGTCTCGTAGACCGTGCAC-3' (sentido),
TTCAAGAGA (loop),

5'-GTGCACGGTCTACGAGACCTTTTT-3'
(antisentido).

2) shRNA-HCV-21:
5'- GGTCTCGTAGACCGTGCACCA-3' (sentido),
TTCAAGAGA (loop),
5'-TGGTGCACGGTCTACGAGACCTTTTT-3'
(antisentido).

3) shRNA-HCV-21m: 5'- GGTTCGTAGACTGTG-
TACCA-5' (sentido),
TTCAAGAGA (loop),
5'-TGGTGCACGGTCTACGAGACCTTTTT-3' (an-
tisentido).

4) shRNA-HCV-27:
5'-GGGAGGTCTCGTAGACCGTGCACCATG-3'
(sentido).
TTCAAGAGA (loop),
5'-CATAGTACACGATCTACGAAACCTCCCTTTTT
-3' (antisentido).

5) shRNA-HCV-27m:
5'-GGGAGGTTTCGTAGACTGTGTACTATG-3'
(sentido),
TTCAAGAGA (loop),
5'-CATGGTGCACGGTCTACGAGACCTCCCTTT-
TT -3' (antisentido).

6)shRNA-Control-27m:
5' -GCAGCAGTAGCAGTGGGATCTATTAGG-3'(sentido),
TTCAAGAGA (loop),
3'-CCTGATAGGTCCCGCTGCTGCTGCTGCTTT-
TT-5' (antisentido).

La transducción retroviral del shRNA en células Huh7 provocó resistencia a la subsecuente transfección del replicón de HCV el cual fue incapaz de replicarse. Cuando las Huh7 que expresan el replicón del HCV fueron transducidas con un adenovirus que expresaba el shRNA suprimió la replicación en un rango de 103. Demostrándose una función protectora y terapéutica al emplear estas secuencias. Por otro lado, la administración sistémica del adenovirus que expresa el shRNA en el modelo de ratones transgénicos CN2-29 resultó en una supresión de la síntesis de proteínas del HCV en el hígado, lo que demuestra la efectividad y viabilidad del sistema de expresión del iRNA in vivo.

El empleo de siRNA puede inducir mutaciones en el genoma del HCV que confieren resistencia

Joyce A. Wilson y colaboradores (45) mostraron que un siRNA contra la región 5'UTR bloquea la expresión de genes y la síntesis de RNA del HCV evitando la propagación de éste en las células del hígado humano. Sin embargo, en su estudio mostraron que este bloqueo es incompleto ya que como consecuencia de los tratamientos con siRNA el replicón genera resistencia a los tratamientos posteriores con el mismo siRNA. Las secuencias de los replicones siRNA-resistentes presentaron mutaciones puntuales en la secuencia diana del siRNA. No obstante, el replicón es nuevamente sensible al tratamiento con siRNA si este es dirigido a una región diferente del genoma (42). Esto sugiere que el uso de múltiples siRNAs podría prevenir la aparición de virus/replicones resistentes.

Por otro lado, en el 2007 Teresa I. Ng. y colaboradores (28) seleccionaron un siRNA dirigiéndolo a una colección de cerca de 4,000 genes humanos en células Huh7 que contienen una activa replicación del replicón subgenómico del HCV con el fin de identificar los genes hospederos importantes en la replicación del virus. Los cuales sobresalieron TBXA2R (receptor de la proteína G), RelA y NFB2 (factores de transcripción), MKK7 y SNARK (proteína quinasas), SLC12A4 y SLC12A5 (proteínas transportadoras). Algunos de estos genes (TBXA2R, SLC12A4 y SLC12A5) inhibieron la replicación del HCV en un 90%. La identificación de estos genes es una gran estrategia para emplear como posible terapia en la inhibición de la replicación del HCV.

Duckhyang Shin y colaboradores (43) en el 2009, emplearon un sistema de expresión de iRNA para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C genotipo 1b usando dos promotores convergentes RNA polimerasa III, U6 y H1 humano, para producir un RNA dúplex linear que tiene una estructura secundaria similar y extender las moléculas sintéticas del siRNA. Esto dirigido a silenciar los genes de las proteínas virales E2 y NS3. Los resultados mostraron que el silenciamiento de los genes más efectivo y específico de secuencia se puede lograr cuando las unidades siRNA se componen de 21 + 21 nt o 23 + 21 nt, inhibiendo la replicación del virus hasta en un 59%. Parece que la actividad no está afectada

significativamente por invertir la orientación de las secuencias de siRNA. Este enfoque proporcionará una plataforma útil para el diseño de precursores extendidos de siRNAs silenciando la expresión de genes de manera efectiva.

Inhibición del HBV empleando iRNA

La infección viral por hepatitis B actualmente sigue siendo un reto para la medicina moderna. El RNA de interferencia puede ser una herramienta útil para combatir esta enfermedad y revolucionar los tratamientos actuales.

Uno de los trabajos mas significativos donde se empleó el uso de un RNA de interferencia contra el HBV se realizo en el 2003 por McCaffrey y colaboradores. Ellos bloquearon la replicación del virus de la hepatitis B en cultivo celular y en ratones inmunocompetentes e inmunodeficientes, transfectados con el plásmido que contiene el shRNA contra el HBV. Construyeron 7 shRNAs y un control introducidos en el plásmidos (pTHBV2):

HBVU6no.1,
5'-TCGTGGTGGACTTCTCTCAATTTTC-3'

HBVU6no.2,
5'-CTCAGTTTACTAGTGCCATTTGTTC-3'

HBVU6no.3,
5'-ATGATGTGGTATTGGGGGCCAAGTC-3'

HBVU6no.4,
5'-TGGCCAAAATTCGCAGTCCCAACC-3'

HBVU6no.5,
5'-TCCCCGTCTGTGCCTTCTCATCTGC-3'

HBVU6no.6,
5'-CCTAGAAGAAGAACTCCCTCGCCTC-3'

HBVU6no.7,
5'-AGAAGATCTCAATCTCGGGAATCTC-3'

Control negativo RNAi,
5'-TGGATATGCACGGTGTGACTGATT-3'

Entre los órganos transfectados con el DNA de HBV (hígado, bazo, riñón y páncreas) en hígado se ex-

preso el gen un 40% en sus niveles mas altos. McCaffrey y su equipo demostraron que significativamente se redujo la expresión del mRNA y proteína viral, con esto inhibieron la replicación del virus en los hepatocitos. (44)

En 2004 el equipo de Hui-Lin Wu dirigieron un shRNA contra el HBV genotipo A, B y C en la región mas conservada del virus, esto expresado en un plásmido (pSuper/HBVS1) que se cotransfecto en células Huh-7 y en ratones. Evaluaron los niveles de proteína y mRNA viral en células y ratones, los cuales disminuyeron significativamente al administrar el shRNA a células y modelos experimentales infectados con el virus de los 3 genotipos. Con esto concluyen que el shRNA es una herramienta potencial para disminuir y bloquear la replicación del virus de la hepatitis B para los genotipos A, B y C. Sin embargo, pueden surgir mutaciones del HBV que deben considerarse. (45)

En 2005 Ren y colaboradores usaron un promotor citomagalovirus (CMV) modificado para dirigir la expresión del shRNA contra el HBV, con la polimerasa II (Pol II), la cual es considerada un fuerte promotor. El equipo de trabajo de Ren construyó siete vectores expresando shRNA específicos dirigidos por el promotor RNA Pol II y transfectados en células Hep2.2.15. Los análisis de PCR y western blot realizados mostraron que el mRNA viral fue significativamente degradado. (46)

En 2007 Gui Qiu Li y colaboradores combinaron un RNA de interferencia con Lamivudina para inhibir la replicación del HBV en células HepG2.2.15. Esto en un plásmido recombinante (Phil-HBV). Los niveles de mRNA del HBV se examinaron por RT-PCR, los cuales demostraron que el uso de siRNA combinado con la lamivudina lograron una reducción del 80.56% a las 96 hrs comparado con el siRNA y lamivudina administrados por separado. (47)

Estrategias antifibrogenicas empleando iRNA en hígado y otros órganos

En el 2005 Meeyul Hwang y colaboradores diseñaron un shRNA para suprimir los niveles de TGF- β 1 transcripcionales y transicionales en cultivo primario de células mesangiales de rata in Vitro y en fibrosis inducida en riñón de ratón in Vivo, acompañado

por la supresión de los genes diana (colágena tipo I y PAI-1) de TGF- β 1.

Diseñaron cuatro shRNAs contra TGF- β 1, las cuales fueron:

- 1) 5'-cggaattcAAGTCAACTGTGGAGCAACACTTTTgatatctagaca-3' (sentido), ttcaagaga GTGTTGCTCCACAGTTGACTT (antisentido), shTB1ay (vector).
- 2) 5'-cggaattcGCTCGCTTTGTACAACAGCACTTTTgatatctcgaca-3' (sentido), ttcaagaga GTGCTGTTGTACAAAGCGAGC (antisentido), shtb1B (vector).
- 3) 5'-cggaattcGACCGCAACAACGCAATCTATTTTTTgatatctagaca-3' (sentido), ttcaagaga ATAGATTGCGTTGTTGCGGTC (antisentido), shTB1c (vector).
- 4) 5'-cggaattcAACCAAGGAGACGGAATACAGTTTTTgatatctagaca-3' (sentido), ttcaagaga CTGTATTCGTCTCCTTGGTT (antisentido), shTB1d (vector).

Con esto evaluaron su actividad en cultivo primario de células mesangiales de rata y en riñón de ratones machos ICR con obstrucción ureteral unilateral (UUO por sus siglas en ingles Unilateral Ureteral Obstruction). Se hicieron 3 grupos, 1) Ratones con obstrucción ureteral unilateral sin tratamiento, 2) Ratones tratados con un vector vacío, 3) Ratones tratados con el vector shTB1d. Se indujo UUO mediante ligación de la uretra izquierda con hilo de seda 4-0 a través de una incisión lateral. En sus resultados encontraron que el shRNA (shTB1d) contra TGF- β 1 suprimió la expresión de TGF- β 1, colágena tipo I y PAI-1 en cultivo primario de células mesangiales así como en el riñón de ratón con UUO. Concluyendo así que el desarrollo de la fibrosis tubulointerstitial fue significativamente destruida después de la administración del shRNA (shTB1d).(48)

Mas tarde, J. George y M. Tsutsumi estudiaron la expresión del factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF por sus siglas en ingles) en cultivo primario de células estelares hepáticas obtenidas de ratas albinas Wistar de 2 meses de edad usando inmunohistoquímicas marcadas con α -SMA y CTGF, después indujeron fibrosis hepática en ratas mediante inyecciones de N-nitrosodimetilamina (NDMA) y estudiaron la sobre-regulación de TGF- β 1 y CTGF

durante el proceso de fibrogenesis hepática y por ultimo disminuyeron la expresión de CTFG usando un siRNA contra CTFG y así examinar el papel que juega este CTGF siRNA para prevenir la progresión de fibrosis hepática por DNMA inducido. Para la construcción del siRNA se selecciono la secuencia diana para CTGF comenzando en el nucleótido 890 (NM_022266), 5' -CAA UAC CUU CUG CAG GCU GGAtt-3' (sentido) y 3'-ttGUU AUG GAA GAC GUC CGA CCU-5' (antisentido). El loop seleccionado fue 5' -TTG ATA TCC G-3'. El oligo de doble cadena fue ligado dentro de un vector de expresión de siRNA (pRNA-CMV3.1/Neo) entre los sitios de BamHI y Hindi. Guiando la expresión de CTGF siRNA por el promotor de citomegalovirus (CMV).

Los resultados obtenidos mostraron que después de la administración de NDMA durante 7 y 14 días activan las células estelares hepáticas sobre-regulando CTGF y TGF- β 1, ambos en el mRNA y en niveles de proteína así como en la fibrosis hepática bien desarrollada. Los estudios de inmunomarcaje, western blot, RT-PCR y PCR semicuantitativa mostraron que la expresión de CTGF y TGF- β 1 disminuyeron después del tratamiento con CTGF siRNA, esto en comparación contra los grupos control. Lo cual demostró que el silenciamiento del gen para CTGF mediante un siRNA reduce la sobre expresión de los genes CTGF y TGF- β 1 e inhibe la acumulación de proteínas del tejido conectivo en el hígado. J. George y M. Tsutsumi sugieren que el siRNA es una aplicación terapeutica potencial para fibrosis hepática.(49)

Kun Cheng y colaboradores construyeron diez siRNAs dirigidos a diferentes regiones del mRNA de TGF-b1 y probar que tanto suprimen la expresión del gen para después convertir los siRNAs mas efectivos en shRNA, esto en celulas de rata HSC-T6 (Immortalized rat hepatic stellate cells).

- 1) siRNA-297 GCCAGATCCTGTCCAAACT
- 2) siRNA-448 GGACTACTACGCCAAAGAA
- 3) siRNA-499 CGCAATCTATGACAAAACC
- 4) siRNA-640 GCAACACGTAGAACTCTAC
- 5) siRNA-769 GAACCAAGGAGACGGAATA

- 6) siRNA-888 GCACCATCCATGACATGAA
- 7) siRNA-1033 GCAGCTGTACATTGACTTT
- 8) siRNA-1036 GCTGTACATTGACTTTAGG
- 9) siRNA-1167 CCCTCTACAACCAACACAA
- 10) siRNA-1245 TCTACTACGTGGGTCGCAA

Los siRNAs mas efectivos fueron el siRNA-1036 con un 70% de silenciamiento, siRNA-1033 con 55% y siRNA-769 con 35%, causando una inhibición significativa de la expresión de TGF- β 1, también observaron que combinando los siRNA-769 y siRNA-1033 se inhibía la expresión de TGF- β 1 en mas porcentaje que utilizando un solo siRNA. Inhibiendo TGF- β 1 también contribuye a que se induzca la supresión de TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1) lo cual potencializa el efecto protector anti-profibrogénico del hígado.

Se seleccionaron dos siRNAs para convertirlos a shRNAs los cuales fueron siRNA-1033 y siRNA-769 que contenían un único sitio de restricción en el 5' y 3' para la clonación y un tramo TTTTTT en la cadena antisentido para crear una señal terminal pol III y otro tramo TTCAAGAGA como un loop.

1) Control shRNA

Antisentido:

5'-ACTTCATAAGGCGCATGCTTTCAAGAGAAG-CATGCGCCTTATGAAGTTTTTTT-3'

Sentido:

5'-AATTAAAAAACTTCATAAGGCGCATGCTTCTCTTGAAAGCATGCGCCTTATGAAGTGCC-3'

2) shRNA-769

Antisentido:

5'-GAACCAAGGAGACGGAATATTCAAGAGATA-TTCGTCTCCTTGTTCTTTTTT-3'

Sentido:

5'-AATTAAAAAGAACCAAGGAGACGGAA-TATCTCTTGAATATTCCGTCTCCTTGTTTCG-GCC-3'

3) shRNA-1033

Antisentido:

5'-GCAGCTGTACATTGACTTTTTCAAGA-GAAAAGTCAATGTACAGCTGCTTTTTT-3

Sentido:

5'-AATTA AAAAAGCAGCTGTACATTGACTT-TTCTCTTGAAAAGTCAATGTACAGCTGCG-GCC-3'

Comparando los siRNA contra los shRNA, se observó que con ambos se obtuvo un silenciamiento significativo de TGF- β 1 siendo el shRNA el que más porcentaje de silenciamiento generó, mostrando así la supresión mayor a las 48 horas después de la transfección. Los autores concluyen que el shRNA obtuvo mayores resultados silenciando el gen de TGF- β 1 y con esto contribuyendo a la reducción de la producción de colágeno tipo I, TIMP-1 y citocinas inflamatorias haciendo mas eficiente la terapia contra la fibrosis hepática.(50)

Conclusión

El RNA de interferencia es una herramienta que nos proporciona nuevas alternativas para combatir las variadas enfermedades hepáticas relacionadas con cirrosis, principalmente el virus de la hepatitis C que es una enfermedad de gran impacto en el mundo, ya que origina otras enfermedades que conllevan a la muerte, el encontrar nuevas terapias o formular nuevos fármacos no es una tarea fácil de realizar, ya que se requiere del estudio profundo del genoma viral para así poder combatir eficazmente esta enfermedad. En los estudios que se han realizado todos coinciden en que el punto clave para inhibir la replicación del virus tanto en HCV como el HBV, es dirigiendo el iRNA contra diferentes puntos de las regiones conservadas del genoma viral, esto para prevenir que si alguna mutación se produce en la región no conservada el RNA de interferencia nos sea inefectivo. Otros estudios utilizan este iRNA contra agentes profibrogenicos evitando el desarrollo de la fibrosis hasta en un 70%. El descubrimiento de RNAs de interferencia ha sido un gran paso en la búsqueda de soluciones para combatir estos virus pues nos ha proporcionado nuevas vías de tratamiento. El diseño de siRNAs es una herramienta muy prometedora no solo para el tratamiento de esta enfermedad sino para muchas

otras aplicaciones y enfermedades, cada día hay mas y mas estudios sobre este sistema innovador de terapia génica aunque aun hace falta su completo y amplio desarrollo para llevarlo a cabo en estudios con pacientes.

Desde su descubrimiento accidental, el RNA de interferencia ha demostrado su enorme potencial, lo que se refleja en el creciente número de artículos científicos que la refieren como estrategia experimental. Una búsqueda sencilla en el principal buscador de artículos científicos (el PubMed del national Center for Biotechnology Information) arroja más de diez mil referencias bibliográficas. Estas estadísticas nos dan una idea de la importancia que a cobrado esta herramienta, comparable con otras metodologías igualmente potentes como lo fue el desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa, PCR (31).

Por todo esto y su gran potencial se espera que el RNA de interferencia tenga aplicaciones clínicas en la próxima década siendo esta una terapia mucho mas especifica que las ya existentes y con mejores resultados ya sea mejorando la calidad de vida o incluso hasta acabar con la enfermedad.

Referencias

- 1- Malarkey DE, Johnson K, Ryan L, Boorman G, Maronpot RR, New Insights into Functional Aspects of Liver Morphology. Toxicologic Pathology 2005; 33:27-34.
- 2- Base de Mortalidad INEGI-SSA. 2003.
- 3- Sistema Nacional de Información en Salud 2008.
- 4- Gershwin M. Eric et al, Liver Immunology , Hanley & Belfus 2003;142-155
- 5- Ping-Fang Hu Et Al, Inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 expression by siRNA in rat hepatic stellate cells. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2008; 23: 1917-1925
- 7- A. Mesejo, M. Juan y A. Serrano. Cirrosis y encefalopatía hepáticas: consecuencias clínicometabólicas y soporte nutricional. Nutr Hosp. 2008;23(Supl. 2):8-18 Madrid, España.

- 8- World Health Organization. Hepatitis A vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2000;75:38-44.
- 9- Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis surveillance report no. 60. 2005
- 10- A. M. Evens et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports *Ann. Onc.* 2010 : mdq583v1-mdq583.
- 11- Congwen et al. Antiviral Signaling Protein Immunity by Downregulating Mitochondrial The Hepatitis B Virus X Protein Disrupts Innate. *J Immunol*; 2010; 185: 1158-1168.
- 12- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26:62S-65S
- 13- Takanori Yokota Et Al, Inhibition of intracellular hepatitis C virus replication by synthetic and vector-derived small interfering RNAs, *EMBO reports* 2003; 4: 602-608
- 14- Pawlotsky JM. Hepatitis C virus genetic variability: pathogenic and clinical implications. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 45-66.
- 15- Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus - 15 years on. *J Gen Virol* 2004; 85: 3173-3188.
- 16- Koike K. Molecular basis of hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis: lessons from animal model studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: S132-S135.
- 17- P. Arbutnot; V. Longshaw; T. Naidoo; M. S. Weinberg, Opportunities for Treating Chronic Hepatitis B and C Virus Infection Using RNA Interference, *J Viral Hepat.* 2007;14(7):447-459
- 18- Akito Sakai Et Al, The p7 polypeptide of hepatitis C virus is critical for infectivity and contains functionally important genotype-specific sequences. *PNAS* 2003;100(20):11646-11651
- 19- Wieland SF, Chisari FV. Stealth and cunning: hepatitis B and hepatitis C viruses. *J Virol* 2005; 79: 9369-9380.
- 20- Xu Z, Choi J, Yen TS et al. Synthesis of a novel hepatitis C virus protein by ribosomal frameshift. *Embo J* 2001; 20: 3840-3848.
- 21- Li K, Foy E, Ferreon JC et al. Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 2992-2997.
- 22- Foy, E., Li, K., Wang, C., Sumter, R., Ikeda, M., Lemon, S. M. & Gale, M., Jr. Regulation of Interferon Regulatory Factor-3 by the Hepatitis C Virus Serine Protease. *Science* 2003; 300, 1145-1148.
- 23- Bigger CB, Brasky KM, Lanford RE. DNA microarray analysis of chimpanzee liver during acute resolving hepatitis C virus infection. *J Virol* 2001; 75: 7059-7066.
- 24- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 346-55.
- 25- Naoya Sakamoto Et Al, Inhibition of hepatitis C virus infection and expression in vitro and in vivo by recombinant adenovirus expressing short hairpin RNA, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008; 23: 1437-1447
- 26- Chander, G. Et Al., Treatment of chronic hepatitis C: A systematic review. *Hepatology* 2002; 36: S135-S144.
- 27- Paul J. Pockros, MD. The Management of Adverse Effects with PEG-Interferon/Ribavirin Combination Therapy is a Significant Challenge. The HCV Advocate Medical Writers' Circle. The Hepatitis C Support Project. 2003; 1-2.
- 28- Teresa I. Ng Et Al., Identification of Host Genes Involved in Hepatitis C Virus Replication by Small Interfering RNA Technology, *HEPATOLOGY* 2007;45:1413-1421.
- 29- Radhakrishnan SK, Layden TJ, Gartel AL., RNA interference as a new strategy against viral hepatitis, *Virology* 2004; 323: 173-181

- 30- Jiehua Zhou, John J. Rossi, Aptamer-Targeted cell-specific RNA interference, *Silence*, 2010 1:4
- 31- Tomás López, Daniela Silva, Susana López y Carlos Arias, RNA de interferencia: el silencio de los genes, *Biotecnología*, 2007; 14:109-118
- 32- Ernie Hood, RNAi: What's All the Noise About Gene Silencing?, *Environmental Health Perspectives*. 2004;112
- 33- Dirk Grimm, Small silencing RNAs: state-of-the-art, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2009; 61: 672-703
- 34- Monica R. Lares, John J. Rossi, Dominique L. Ouellet, RNAi and small interfering RNAs in human disease therapeutic applications, *Trend Biotechnology* 2010; 20: 1-10
- 35- Yokota T, Et Al. Inhibition of intracellular hepatitis C virus replication by synthetic and vector-derived small interfering RNAs. *EMBO Rep* 2003; 4: 602-608.
- 36- Rao DD, Vorhies JS, Senzer N, Nemunaitis J, siRNA vs. shRNA: Similarities and differences, *Advanced Drug Delivery Reviews* 2009; 61: 746-759
- 37- Naoya Sakamoto Et Al, inhibition of hepatitis C virus infection and expression in vitro and in vivo by recombinant adenovirus expressing short hairpin RNA, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008; 23: 1437-1447.
- 38- Seo, M.Y., Abrignani, S., Houghton, M. & Han, J.H. Letter to the editor. Small interfering RNA-mediated inhibition of hepatitis C virus replication in the human hepatoma cell line Huh-7. *J.Virol.* 2003; 77, 810-812.
- 39- Sakamoto N et. al., Inhibition of hepatitis C virus infection and expression in vitro and in vivo by recombinant adenovirus expressing short hairpin RNA. *J. Gastroenterol Hepatol* 2008, 9:1437-47.
- 40- Wakita T, Taya C, Katsume A et al. Efficient conditional transgenes expression in hepatitis C virus cDNA transgenic mice mediated by the Cre/loxP system. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 9001-6.
- 41- Wilson JA, Richardson CD., Hepatitis C Virus Replicons Escape RNA Interference Induced by a Short Interfering RNA Directed against the NS5b Coding Region, *Journal of Virology*, June 2005; 79(11) 7050-7058.
- 42- Kronke, J., R. Kittler, F. Buchholz, M. P. Win-disch, T. Pietschmann, R. Bartenschlager, and M. Frese. Alternative approaches for efficient inhibition of hepatitis C virus RNA replication by small interfering RNAs. *J. Virol.* 2004; 78:3436-3446.
- 43- Duckhyang Shin, Hyeon Lee, Soo In Kim, Yeup Yoon and , Meehyein Kim., Optimization of linear double-stranded RNA for the production of multiple siRNAs targeting hepatitis C virus, *RNA* 2009; 15: 898-910
- 44- A. P. McCaffrey, et al. Inhibition of hepatitis B virus in mice by RNA interference. *Nat. Biotechnol.* 2003; 21(6):639-644.
- 45- H. L. Wu, et al. RNA interference-mediated control of hepatitis B virus and emergence of resistant mutant. *Gastroenterology* 2005; 128(3):708-716.
- 46- G. L. Ren, et al. Stable inhibition of hepatitis B virus expression and replication by expressed siRNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 335(4):1051-1059.
- 47- G. Q. Li, et al. Combination of small interfering RNA and lamivudine on inhibition of human B virus replication in HepG2.2.15 cells. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(16):2324-2327.
- 48- Meeyul Hwang et. al. TGF- β 1 siRNA suppresses the tubulointerstitial fibrosis in the kidney of ureteral obstruction. *Experimental and Molecular Pathology* 2006; 81, 48-54.
- 49- J George y M Tsutsumi. siRNA-mediated knock-down of connective tissue growth factor prevents N-nitrosodimethylamine-induced hepatic fibrosis in rats. *Gene Therapy* 2007 14, 790-803.
- 50- Kun Cheng, Ningning Yang y Ram I. Mahato. TGF- β 1 Gene Silencing for Treating Liver Fibrosis. *Mol Pharm.* 2009 ; 6(3): 772-779.



Enfermedad de Tay-Sachs

López-de la Mora David Alejandro^{2,3},
Sánchez-Roque Cibeles M. Ciboney¹

¹Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

²Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, México.

³Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

1. Introducción

La evolución son todos esos cambios que ocurren y han ocurrido a través del tiempo en los seres vivos. Y esto implica un cambio genético, que es el principal factor de la evolución. La rama de la biología que estudia estos procesos se hace llamar “genética de poblaciones” y sustenta principios teóricos que explican los cambios evolutivos. La mayoría de las especies se componen de una o más poblaciones donde se cruzan entre sí, lo que forma una combinación genética a la que llamamos población mendeliana. Este intercambio de genes es el punto clave donde se desarrolla la evolución [1,2].

El material genético es el único componente que se transmite de generación en generación, por lo tanto, si un individuo deja más descendientes estará más presente su diversidad genética. Así las frecuencias

de los distintos alelos cambian de generación en generación, permaneciendo siempre la que más se haya expandido.

Existen factores que influyen en las frecuencias de alelos de una población, dichos factores pueden modificar esta frecuencia génica de las poblaciones [1].

2. Factores de la evolución

Mutación. Es el cambio en la secuencia de las pares de bases del DNA capaz de modificar la secuencia de aminoácidos de la proteína en cuestión. La incidencia de las mutaciones se ve incrementada por la presencia de agentes mutágenos, mismos que pueden ser biológicos, químicos o físicos y a su vez endógenos y exógenos [3].

Deriva genética. Se refiere al tamaño efectivo de la población. Son los cambios en las frecuencias alélicas ya que en cada generación se genera un sorteo genético donde se produce una variabilidad debido a la transmisión de gametos de los padres a los hijos.

Migración. Este factor es muy importante en el cambio genético de una población ya que si dos poblaciones difieren en las frecuencias de los alelos, la migración de individuos de una población a otra generará un cambio en las frecuencias poblacionales [1].

Selección Natural. Este proceso nos permite explicar la adaptación de los organismos. Darwin la definió como la conservación de las variaciones y diferencias individualmente favorables, y a la destrucción de las que son perjudiciales, es decir, es la supervivencia de los más aptos. Si se analiza a detalle, la selección natural cumple con tres condiciones: la primera es una variación fenotípica entre individuos de una determinada población, segunda; supervivencia que se asocia a esta variación, tercera; esta variación es heredada.

No solo los procesos evolutivos son estudiados por la genética de poblaciones, las enfermedades también son objeto de estudio ya que algunas enfermedades de carácter genético siguen el mismo patrón de herencia de una población. Un ejemplo de esto es la enfermedad de Tay-Sachs que es causada por una mutación genética que puede alcanzar frecuencias significativas en poblaciones específicas.

3. Enfermedad de Tay-Sachs

La enfermedad de Tay-Sachs fue descrita en 1881 por Waren Tay, un oftalmólogo británico quien observó en la retina de un paciente masculino de 3 semanas una mancha roja rodeada por un halo gris blanquecino. Tay mencionó en su reporte que la mancha roja no lucía como una hemorragia sino más bien como una abertura en el parche blanquecino. Además en su publicación menciona que el paciente presenta una debilidad muscular generalizada sin ser una parálisis y consideró que posiblemente presentaba deficiencia mental [4,5]. En 1887 Bernard Sachs, un neurólogo judío-americano, complementó el trabajo de Tay aportando una descripción más comprensiva de la enfermedad, ya que publicó el caso de una pa-

ciente femenina de 2 años de edad que presentaba una debilidad muscular generalizada que le impedía realizar movimientos voluntarios, además de una notable deficiencia mental ya que no respondía de manera normal ante diversos estímulos. En su reporte incluyó las exámenes que hizo el oftalmólogo Dr. Knapp de dicha paciente donde mencionaba una opacidad en el campo de la retina de color gris-blanquecino con un centro rojo cereza. Sachs observó que en los Judíos Asquenazí (división étnica de los judíos de origen de Europa central y oriental) ocurría de manera frecuente este tipo de afección [6,5].

La enfermedad de Tay-Sachs es un trastorno genético autosómico recesivo raro. Es causada por una mutación en el gen HEXA en el cromosoma 15, mismo que codifica para la subunidad α de la N-acetilhexosaminidasa, la cual produce un proceso degenerativo del sistema nervioso central caracterizado por un retraso mental marcado, parestesia y finalmente plejía acompañado de una ceguera que progresa rápidamente y se visualiza como una mancha roja cereza rodeada de un halo blanquecino [7].

En los últimos años se han estudiado más de 100 mutaciones en el gen HEXA que generan la pérdida de la función de la proteína. Estudios poblacionales han dado seguimiento a la distribución de estas mutaciones y se observó que se extienden en poblaciones pequeñas como lo son los Judíos Ashkenazi que presentan la forma infantil de la enfermedad de Tay-Sachs con una incidencia de 12 por cada 100,000 nacimientos, ya que en esta población frecuentemente tanto el padre como la madre presentan mutaciones en el gen HEXA lo que genera la forma temprana o infantil de la enfermedad [8]. Otras comunidades como los Cajun del sur de Louisiana, que se desconoce si son judíos pero se sabe que la pareja fundadora provenía de Francia del siglo XVIII que se cree tienen una ascendencia en común con los Canadienses franceses en el este de Quebec ya que estos también presentan mutaciones que conllevan al desarrollo de la enfermedad de Tay-Sachs con una incidencia aproximada de 0.2 por cada 100,000 nacimientos, con la característica de que las mutaciones que se presentaban en esta comunidad no se relacionan con los Ashkenazi ni con los Cajun [9-11].

Tanto los Cajun como los Canadienses franceses presentan la forma tardía de la enfermedad debido a

que se han mezclado más con otras poblaciones y es más probable que solo uno de los padres presente la mutación. De esta forma se permite que el paciente tenga por lo menos un gen HEXA que aun ejerce su función y la enzima hexosaminidasa A tenga cierto nivel de actividad lo que lleva al desarrollo de la enfermedad de manera tardía [9].

Bioquímicamente se acumula un gangliosido (GM2) intraneuronalmente, consecuencia de la deficiencia de una enzima lisosomal (Hexosamina A). Los gangliosidos son importantes en el cerebro pues desempeñan diversas funciones neuronales tales como transmisión de señales, desarrollo neuronal hasta comportamiento y memoria [12]. Los gangliosidos se encuentran de manera normal en el sistema nervioso, el GM2 esta presente en porcentajes del 1 al 3% del total de gangliosidos. Cuando el gen HEXA se encuentra afectado los gangliosidos GM2 se encuentran elevados hasta en un 90%.

4. Cuadro Clínico

Forma Infantil. Los pacientes presentan un desarrollo normal dentro de los 6 primeros meses de vida aproximadamente. Después de ese periodo el paciente manifiesta un retraso grave en su desarrollo. Estos pacientes generalmente mueren a los 3 años de vida, después del primer año de vida se presenta un marcado estado nutricional deteriorado y un estado general afectado. Inicialmente denotan incapacidad para seguir objetos con la mirada y debilidad muscular pues les es imposible mantener la cabeza en una postura erguida. Además de una ceguera temprana y la ausencia de respuesta ante estímulos sonoros. Al observar el fondo de ojo de estos pacientes se aprecia una mácula de color rojo cereza rodeada por un halo blanquecino. Si el paciente llega a una etapa avanzada de la enfermedad puede presentar un crecimiento anormal de la circunferencia del cráneo que incluye un aumento de peso en la cabeza y a esto se agregan convulsiones en repetidas ocasiones [7].

Forma Juvenil. Estos pacientes pueden llegar hasta los 15 años de edad y los síntomas se aprecian entre los 2 y los 10 años de edad. Estos pacientes desarrollan una disminución de las funciones cognitivas, disfagia, ataxia y pérdida de las funciones motoras.

Forma Tardía. Los pacientes presentan síntomas en la adolescencia donde denotan síntomas como esquizofrenia, dificultad al hablar, problemas al tragar, pérdida del equilibrio al caminar y un deterioro en las funciones cognitivas. Estos pacientes son mal diagnosticados frecuentemente y este comienzo tardío no es fatal. Sin embargo, los pacientes suelen acabar en una silla de ruedas por el resto de su vida en la edad adulta por la progresión de estos síntomas [13].

5. Diagnóstico

El diagnóstico puede efectuarse observando fondo de ojo con un oftalmoscopio e identificar la mácula color rojo cereza con su respectivo halo blanquecino. Lo que nos indica la presencia de niveles elevados de gangliosidos en las células ganglionares que se encuentran en la retina. Todas las células ganglionares en retina que presenten una acumulación de GM2 son empujadas generando un punto de la retina para aumentar la agudeza visual. También se mide la actividad enzimática de la hexosaminidasa A en suero y verificar que este en niveles normales ya que en la enfermedad de Tay-Sachs esperaríamos encontrarla disminuida.

Existen estudios que demuestran que se puede realizar un análisis extra mediante PRC y Dot Blot, para detectar las diferentes mutaciones que pueden estar presentes en esta enfermedad, específicamente en el exon 11 que es el afectado [14].

6. Tratamiento

Actualmente no se cuenta con algún fármaco que de solución por completo a la enfermedad en sí, es decir, no hay un tratamiento para reponer la actividad de la enzima hexosaminidasa A. El tratamiento que se emplea en estos pacientes es solo para dar alivio a los síntomas, haciendo inevitable el final fatal de la enfermedad. En los pacientes pediátricos se administran alimentos vía intragástrica debido a la dificultad que tienen al deglutir. Esto solo puede favorecer al paciente en prolongar su vida unos años más. En la forma tardía se puede administrar medicamentos que ayuden a mejorar los episodios epilépticos.

Se han efectuado estudios con pirimetamina donde se ha observado que esta molécula incrementa la actividad de la he-xosaminidasa A significativamente, lo cual sería útil en los pacientes que presentan la enfermedad de forma tardía [15].

7. Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad es malo cuando se trata de la forma infantil, ya que ésta es irreversible y el niño a los 4 años de edad presenta con afectaciones tan graves que el desenlace fatal es inevitable. No así con la forma tardía, pues estos pacientes al presentar una ligera actividad enzimática logran sobrevivir muchos años, incluso llegan a la edad adulta, únicamente logrando llevar un control de síntomas, aunque la enfermedad seguirá progresando lentamente.

8. Prevención

Diagnóstico prenatal:

Aunque muchos de los análisis prenatales tienen algún riesgo de aborto es posible llevarlos a cabo. Se debe tomar en cuenta el origen de la pareja pues esto puede aumentar o disminuir las posibilidades de ser portadores de la mutación que desarrolla la enfermedad. En caso de salir positivo para ambos padres se puede determinar si el feto ha heredado la mutación mediante pruebas genéticas. El procedimiento para este tipo de pruebas se realiza entre la semana 10 y 14 de gestación, y se toma una muestra de vellosidades coriónicas. También se puede realizar una amniocentesis cuando la gestación oscila por las 15 semanas.

Diagnóstico genético preimplantacional:

Este procedimiento se realiza una vez que se tenga noticia de que alguno o ambos padres son portadores de la mutación. En este caso se podrá seleccionar los embriones sanos y descartar los que presenten la mutación. Se recuperan los huevos de la madre para realizar una fertilización in vitro, de esta manera se podrá analizar el embrión antes de implantarlo.

Selección de pareja:

Existe una organización judía ortodoxa llamada Dor Yeshorim que lleva a cabo un programa encargado

de detectar anomalías genéticas para evitar la propagación de esta enfermedad [16,17].

9. Conclusión

La enfermedad de Tay-Sachs es un ejemplo de que es lo que pasa cuando en una población “habitan” algún tipo de anomalías genéticas. Los judíos ashkenazi al ser una comunidad que se comienzan a casar entre ellos mismos y no se mezclan con otras poblaciones mantienen este tipo de enfermedades y se corre el peligro de que se propaguen más rápido al mantener ese círculo cerrado. La genética de poblaciones nos ayuda a analizar este tipo de casos. En este ejemplo podríamos dar un seguimiento en el caso de encontrar un paciente con esta patología en México. Tendríamos que imaginar que probablemente venga de ascendencia judía o francesa y de ahí partir para llegar a dar una prevención (en caso de encontrar portadores) o un mejor manejo de la enfermedad.

El problema se vuelve grande para la genética de poblaciones cuando nos encontramos en un entorno donde abundan las culturas y las razas, que es lo que pasa en ciudades grandes donde los habitantes provienen de distintas partes del mundo. Y se agranda el problema cuando entre individuos de culturas diferentes deciden procrear, que en el mejor de los casos se reproducirían entre sus afines y se seguiría conservando esas pequeñas poblaciones aisladas. Pero cuando no es así entonces se vuelve difícil la tarea de dar un seguimiento genético pues ya no nos sería tan fácil predecir que tipo de mutaciones o anomalías genéticas se podrían producir.

En el estudio de este tipo de enfermedades nos sería muy favorable el empleo de la terapia génica que por desgracia aun no somos capaces de controlar al 100% esta tan prometedora terapia. Sin embargo, existen diversos métodos que utilizan los fundamentos de la terapia génica en los cuales nos podemos apoyar para realizar mejores diagnósticos y más certeros que nos ayudan a la prevención y al control de este tipo de enfermedades.

Referencias

[1] Rangel Villalobos, Rangel. Tema selecto de genética V: Genética de poblaciones. Ed. Manual moderno, 2012; 1- 15.

- [2] Rolando González, José. Uso combinado de morfometría geométrica, cladística y modularidad en la evolución de los homínidos: implicaciones y dificultades metodológicas. *Memorias R. Soc. Esp. Hist. Nat.*, 2ª ep., 2010; 13 – 33.
- [3] Benjamin Lewin. *Genes IX*. 9ª edición, McGraw Hill 2008; 16 – 21.
- [4] Waren tay. Symmetrical changes in the region of the yellow spot in each eye op an infant. *Arch neurol*. 1969;20(1):104-106.
- [5] Allan H. Ropper, Martin A. Samuels. *Principios de Neu-rología*. Ed. McGraw Hill. Novena Edición 2009; 915-917.
- [6] B. Sachs, md. On arrested cerebral development, with special reference to its cortical pathology. *Arch neurol*. 1969;20(1):107-111.
- [7] Fernando Novoa, S. Enfermedad de Tay Sachs. *Rev. Chile-na de Pediatría*, 1974; 45(6); 445 – 499.
- [8] Risch N, Tang H, Katzenstein H, Ekstein J. Geographic distribution of disease mutations in the Ashkenazi Jewish population supports genetic drift over selection. *Am J Hum Genet* 2003;72:812-22.
- [9] Rachel Myerowitz, Douglas Lawson¹, Hiroki Mizukami, Yide Mi, Cynthia J. Tiffy and Richard L. Proia. Molecular pathophysiology in Tay–Sachs and Sandhoff diseases as revealed by gene expression profiling. *Human Molecular Genetics*, 2002, Vol. 11, No. 11 1343–1350.
- [10] Cfr. Corinne Krause, *The Jews of Mexico, a Social History 1830-1930*, P.H.D. University of Pittsburgh, 1970; 180-183.
- [11] Wilson John. Investigation of degenerative diseases of the central nervous system. *Arch. Dis. Child*. 1972, 47; 163.
- [12] Paul McJarrow, Nicholas Schnell, Jacqueline Jumpsen, and Tom Clandinin. Influence of dietary gangliosides on neonatal brain development. *Nutrition Reviews* Vol. 67(8):451–463.
- [13] Sakuraba H, Sawada M, Matsuzawa F, Aikawa S, Chiba Y, Jigami Y, Itoh K. Molecular pathologies of and enzyme replacement therapies for lysosomal diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006;5:401-13.
- [14] Han-Wook Yoo et al. Comparison of enzyme and DNA analysis in a Tay-Sachs disease carrier screening program. *J. Of Korean Med. Science* 1993; 8; 84-91.
- [15] Osher E. et al. Pyrimethamine increases β -hexosaminidase A activity in patients with Late Onset Tay Sachs. *Mol Genet Metab*. 2011 Mar;102(3):356-63.
- [16] Raz AE, Vizner Y. Carrier matching and collective socialization in community genetics: Dor Yeshorim and the reinforcement of stigma. *Soc Sci Med*. 2008 Nov;67(9):1361-9.
- [17] Bach G, Zeigier M, Zlotogora J. Prevention of lysosomal storage disorders in Israel. *Mol Genet Metab*. 2007 Apr;90(4):353-7

DOSIS EN ARM

10 PREGUNTAS GUÍA



1. Mencione cuál de las siguientes aseveraciones es falsa respecto al síndrome de Liddle.

- a) Es un trastorno autosómico recesivo
- b) Es debido a anomalías en la función de los canales de potasio en el túbulo contorneado proximal
- c) El tratamiento fundamentalmente es a base de amilorida o triamtireno.
- d) Cursa con hipocalcemia, hipertensión arterial sistémica y alcalosis metabólica.

2. Constituyen contraindicaciones para la administración de nitratos tras un infarto agudo al miocardio excepto.

- a) Frecuencia cardíaca mayor de 100lpm o menor a 50lpm.
- b) Presión arterial sistólica menor a 90mmHg.
- c) Uso de tadalafil en las últimas 48 horas
- d) Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST en derivaciones V1, V2 y V3.

3. CASO CLÍNICO. Paciente femenina de 28 años de edad quien tras una caminata a su trabajo resbala con el borde de la acera (inversión forzada del tobillo izquierdo) y cae de su propia altura, presentando dolor, limitación a la movilidad de tobillo izquierdo, más tarde se agrega edema, dolor en área maleolar y equimosis, acude a su consulta de urgencias con un familiar quien la ayuda a desplazarse dado que la paciente no puede apoyar la extremidad izquierda. Usted sospecha de esguince de tobillo el cual clasifica como:

- a) Grado I
- b) Grado II
- c) Grado III
- d) Grado IV

4. Con la finalidad de complementar su abordaje, usted deberá solicitar el siguiente estudio paraclínico:

- a) Radiografía del tobillo lesionado en proyección oblicua
- b) Radiografía simple de tobillo izquierdo en proyección anteroposterior, lateral y anteroposterior.

- c) Serie ósea
- d) No cumple criterios para solicitar estudios auxiliares radiográficos

5. Con la finalidad de excluir fracturas de tobillo y el mediopié usted deberá realizar exploración aplicando:

- a) Reglas de Otawara
- b) Criterios de Marshall
- c) Clasificación de Gustilo y Anderson
- d) Clasificación de Danis-Weber

6. Parálisis en la cual se presenta el signo de Bielschowsky.

- a) Parálisis de Todd.
- b) Parálisis del III nervio craneal.
- c) Parálisis del IV nervio craneal.
- d) Parálisis facial de tipo central.

7. CASO CLÍNICO. Paciente masculino de 50 años de edad, campesino, originario y residente de Oaxaca el cual acude a consulta por presentar ojo rojo derecho desde hace 1 mes, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño desde hace 2 meses. A la exploración se encuentra con un crecimiento aparentemente fibrovascular de forma triangular, que invade la córnea desde la conjuntiva bulbar desde el polo nasal así como islas de Fuchs, microulceraciones conjuntivales y línea de Stucker en dicha proliferación conjuntival. ¿Cuál de las siguientes condiciones no es un factor de riesgo asociado a la patología que padece el paciente?

- a) Exposición solar o a radiaciones.
- b) Sexo femenino.
- c) Habitantes de zonas rurales o en áreas cercanas al Ecuador
- d) Incremento en la edad

8. ¿Cuál de las siguientes medidas no estará indicada como tratamiento inicial?

- a) Hipromelosa al 0.5%, 1 gota cada 4-6 horas de forma permanente
- b) Fluorometalona oftálmica
- c) Mitomicina C al 0.02% oftálmica de manera permanente
- d) Nefazolina oftálmica

9. Su mecanismo de acción anticoagulante es a través de la inhibición directa de la trombina.

- a) Argatroban.
- b) Rivaroxaban.
- c) Clopidogrel.
- d) Apixaban.

10. Factor de la coagulación sintetizado en el endotelio vascular cuya activación no depende de la carboxilación de residuos de ácido glutámico en su estructura.

- a) Protrombina.
- b) Proconvertina
- c) Factor IX
- d) Antihemofílico A

Pregunta 1. El síndrome de Liddle es un trastorno autosómico recesivo asociado a anomalías en los canales de sodio en el túbulo colector (canales epiteliales de sodio o canales de sodio sensibles a amilorida), por lo cual, secuencialmente podemos explicar su fisiopatología al presentarse un incremento en la actividad de dichos canales (hipertensión, hipocalemia y alcalosis metabólica con niveles séricos y urinarios bajos de aldosterona). Por ello, la piedra angular en el tratamiento la representan fármacos como amilorida o triamtireno

Young W-F. Genetic disorders of the collecting tubule sodium channel: Liddle's syndrome and pseudo-hypoaldosteronism type 1. UpToDate. 2016

Pregunta 2. Los nitratos son fármacos con efecto vasodilatadores a través de la estimulación de la guanilatociclasa tras transformarse en óxido nítrico, mecanismo mediante el cual disminuyen la concentración de calcio en las fibras de músculo liso vascular, disminuyen la precarga y, por lo tanto, con apego a las guías de práctica clínica vigentes en nuestro país, estos fármacos están contraindicados en pacientes hipotensos (PAS <90mmHG), taquicárdicos o bradicárdicos (>100 o <50lpm), consumo reciente de sildenafil, tadalafil o vardenafil y prioritariamente en caso de falla ventricular derecha.

Guía de práctica clínica. Diagnóstico, estratificación y tratamiento hospitalario inicial de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación ST. Secretaría de Salud. 2010.

Pregunta 3, 4, 5. El esguince de tobillo puede clasificarse según su gravedad de la siguiente manera:

Grado I: Lesión parcial de un ligamento sin pérdida funcional o con limitación leve (el paciente camina con apoyo total y dolor mínimo). Edema e inflamación leve, sin existe inestabilidad mecánica (examen clínico de inestabilidad negativo) y las fibras del ligamento solo presentan lesión microscópica.

Grado II: Lesión incompleta (parcial) de un ligamento, dolor y edema moderados. Con discapacidad funcional moderada, equimosis de leve o moderada, edema sobre las estructuras afectadas, limitación parcial de la función y el movimiento (el paciente tiene dolor cuando apoya o camina). Inestabilidad de leve a moderada al examen clínico. Algunas fibras del ligamento están parcialmente desgarradas.

Grado III: Lesión completa y cursa con pérdida de la integridad del ligamento, edema severo (más de cuatro centímetros por arriba de peroné), equimosis severa. El paciente no puede apoyar su propio peso ni caminar. Los ligamentos están completamente desgarrados y no son funcionales.

Grado IV: Luxación de la articulación.

Reglas de Ottawa: Son una serie de criterios clínicos que permiten decidir cuándo solicitar un estudio radiográfico en caso de lesión del tobillo. Estas son:

a) Dolor en la zona maleolar y 1 o más de los siguientes datos:

1. Dolor a la palpación a lo largo de los 6 cm distales del borde posterior de la tibia o punta del maléolo medial.

2. Dolor a la palpación a lo largo de los 6 cm distales del borde posterior del peroné o punta del maléolo lateral.

3. Incapacidad de soportar el propio peso (dar 4 pasos sin ayuda) inmediatamente tras el traumatismo y en urgencias.

b) Dolor en la región media del pie y uno o más los siguientes datos:

1. Dolor a la palpación de la base del quinto metatarsiano

2. Dolor a la palpación del hueso navicular.

3. Incapacidad de soportar el propio peso (dar 4 pasos sin ayuda) inmediatamente tras el traumatismo y en urgencias.

Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Manejo del Esguince d Diagnóstico y Manejo del Esguince de Tobillo en la nóstico y Manejo del Esguince de Tobillo en la Fase Aguda para el Primer Fase Aguda para el Primer Nivel de Atención Nivel de Atención México: Secretaría de Salud; 2013

Pregunta 6. La parálisis del IV par craneal o nervio craneal, produce diplopía vertical y limitación para descender e intorsionar la mirada de tal manera que, cuando el paciente inclina la cabeza sobre el lado paralizado, la hipertropía aumenta.

Guía de Práctica. Diagnóstico y tratamiento del estrabismo paralítico. México. Secretaría de Salud; 2010.

Pregunta 7, 8. El pterigión es una enfermedad de origen desconocido caracterizada por el crecimiento fibrovascular anormal de tejido a partir de la conjuntiva bulbar hacia la córnea, puede extenderse de nasal o temporal hacia esta. Aunque su fisiopatología no está dilucidada, se conocen diversos factores de riesgos como la exposición solar (principalmente), radiaciones, laborales (mineros o soldados), sexo masculino, enfermedades inflamatorias crónicas, antecedentes de alergias, irritantes como el polvo, polen o el calor, habitar en zonas rurales o cercanas al Ecuador así como la edad, siendo la incidencia directamente proporcional con este último hecho. Los datos clínicos que se traducen en actividad inflamatoria son las islas de Fuchs (opacidades en la membrana de Bowman), congestión, microulceraciones, vascularización y falta de transparencia; En estos casos, además del uso de lubricantes, se recomiendan corticoides como prednisolona oftálmica durante una semana, nafazolina durante 5 días, metilcelulosa por tiempo indefinido o ciclosporina A al 0.1% oftálmica durante 8 semanas.

Guía de Práctica. Diagnóstico y tratamiento del pterigión primario y recurrente. México. Secretaría de Salud; 2010.

Respuesta 9, 10. Entre los anticoagulantes orales existen diversos agentes que inhiben uno o varios pasos de la cascada de coagulación cuyos mecanismos de acción van desde la inhibición enzimática, antagonismo de la vitamina K evitando la modificación hepática de los “factores K dependientes” o la

inhibición directa de la trombina. De manera breve, estos agentes son:

- a) Inhibidores directos de la trombina: Bivalirudina, argatroban, desirudina y dabigatran.
- b) Inhibidores directos del factor Xa (se unen directo al factor Xa, en lugar de incrementar la actividad de la antitrombina III como lo hace la heparina): Rivaroxaban, apixaban, edoxaban (nótese las letras “Xa” en sus nombres, similar a “Xa”, a manera nemotécnica).
- c) Los clásicos antagonistas de vitamina K: Acenocumarina (Recordar que la vitamina K es necesaria para la carboxilación de los residuos de ácido glutámico en los factores II, VII, IX, X, proteínas C y S (factores “K dependientes”), mecanismo mediante el cual se vuelven biológicamente activos. De tal forma que, en dicho proceso la vitamina K va de un forma activa a otra inactiva tras su oxidación y reactivada nuevamente por el Complejo Epóxido Reductasa, mismo que es inhibido por la warfarina.

Lawrence K. Direct oral anticoagulants: Dosing and adverse effects. UpToDate. 2016.

Guía rápida para la elaboración del manuscrito

La longitud del manuscrito debe tener una extensión máxima de 10 cuartillas (Arial 12, renglón 1.5). La revista Acta de Ciencia en Salud se reserva el derecho de recibir artículos más cortos o más largos, siempre y cuando el contenido científico sea de gran valor.

Se enviarán a la siguiente dirección electrónica:

editor@cutonala.udg.mx

Todos los manuscritos presentados deben incluir los siguientes elementos:

- **Título:** Asegúrese que el título sea específico y conciso.

- **Lista de autores y afiliaciones:** Proporcione el nombre completo y la afiliación de todos los autores. Las afiliaciones deben incluir departamento, universidad u organización, ciudad y país. Uno de los autores debe de ser designado como el autor correspondiente e incluir su dirección de correo electrónico.

- **Resumen:** El resumen debe presentar brevemente el manuscrito, que no exceda de 400 palabras, este debe ser en español e inglés. No deben de incluirse citas en el resumen.

- **Palabras clave (keywords):** Incluya por lo menos tres palabras clave o frases y separe por comas para distinguirlos.

- **Introducción:** La sección de introducción debe proporcionar un contexto para su manuscrito. En la preparación de la introducción, por favor, tenga en cuenta que algunos lectores no serán expertos en el campo de la investigación, por lo que se recomienda dar una explicación del tema a tratar si esto lo amerita.

- **Cuerpo del artículo:** La parte principal del cuerpo debe incluir las principales ideas propuestas, metodología, resultados y discusiones.

- **Resultados y discusión:** Debe contener los resultados concretos y su debido fundamento.

- **Conclusión:** Ésta debe indicar claramente las principales conclusiones de la revisión y dar una explicación clara de su importancia y relevancia. Discuta datos ambiguos, y recomiende posteriores investigaciones para su análisis profundo si esto lo amerita. Una conclusión efectiva debe permitir el cierre de un manuscrito, dejando la sensación al lector de convencimiento de que los conceptos han sido completamente explicados.

- **Agradecimientos:** Usted como autor es libre de decidir si incluir o no reconocimientos. Por lo general, la sección de agradecimientos incluye los nombres de las personas que de alguna manera contribuyeron a la obra, pero no se ajustan a los criterios que figuran como autores. En esta sección de su manuscrito también puede incluir información acerca de las fuentes de financiación.

- **Referencias:** La Revista Acta de Ciencia en Salud utiliza el método citas numeradas para el formato de referencia, con numeración consecutiva en el texto. En el texto, cada número de referencia debe estar entre corchetes. Las citas de referencia se pueden administrar simplemente como “en [1] ...”, o en la referencia [1] ...”. Del mismo modo, no es necesario mencionar los autores de una referencia, a menos que la mención sea relevante para el texto. Las citas múltiples deben estar separadas por comas. Cuando haya tres o más citas secuenciales, se les debe dar como un rango [2,7-9,13].

Estilo para citar referencias de artículos científicos (en caso de usar una fuente diferente a artículos científicos, favor de buscar el estilo APA para citar correctamente): Todos los autores con apellido y nombre con siglas separados con una coma, (año). Título del artículo. Nombre del journal; num (vol): páginas.

EJEMPLO: Sánchez JM, Pérez-Contreras A, Jiménez SI, López-López M (2011). Adipocyte differentiation and TNF- α expression. American Journal of Clinical Nutrition; 8(2): 113-121.