



# Revista de Medicina e Investigación

ISSN 2214-3106 Vol. 4 • Núm. 2 • Julio-Diciembre 2016

**Preeclampsia:**  
*Síndrome metabólico  
del embarazo*

**ÁCIDO ÚRICO SÉRICO,**  
un viejo biomarcador que puede predecir  
el riesgo de cáncer entre pacientes obesos.

LA  
TUBERCULOSIS:

ENEMIGO A VENCER EN LA  
SEGUNDA MITAD DEL SIGLO XXI

Cancer as defective  
network for NF-kB



# Directorio

Universidad Autónoma del Estado de México  
**DIRECTORIO**

Dr. en D. Jorge Olvera García  
**Rector**

Dr. en Ed. Alfredo Barrera Baca  
**Secretario de Docencia**

Dra. en Est. Lat. Ángeles Ma. del Rosario Pérez Bernal  
**Secretaría de Investigación y Estudios Avanzados**

Dr. en D. Hiram Raúl Piña Libien  
**Secretario de Rectoría**

M. en E. P. D. Ivette Tinoco García  
**Secretaría de Difusión Cultural**

M. en C. Ed. Fam. María de los Ángeles Bernal García  
**Secretaría de Extensión y Vinculación**

M. en E. Javier González Martínez  
**Secretario de Administración**

Dr. en C. Pol. Manuel Hernández Luna  
**Secretario de Planeación y Desarrollo Institucional**

M. en A. Ed. Yolanda E. Ballesteros Sentíes  
**Secretaría de Cooperación Internacional**

Dr. en D. Benjamín Bernal Suárez  
**Abogado General**

Lic en Com. Juan Portilla Estrada  
**Director General de Comunicación Universitaria**

Lic. en T. Jorge Bernaldez García  
**Secretario Técnico de la Rectoría**

M. en A. Emilio Tovar Pérez  
**Director General de Centros Universitarios  
y Unidades Académicas Profesionales**

M. en A. Ignacio Gutiérrez Padilla  
**Contralor**



Revista de  
**Medicina e  
Investigación**



**Comité editorial**  
**Revista de Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México**

**Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México**

**Director**

M. en I.C. Mario Alfredo Jaramillo García  
(Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México,  
Toluca, Estado de México, México)

**Editora**

Dra. en C. Araceli Consuelo Hinojosa Juárez  
(Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México,  
Toluca, Estado de México, México)

**Comité editorial externo**

Dr. en C. Jesús Kumate Rodríguez (El Colegio Nacional, Ciudad de México, México)  
Dr. en C. Ruy Pérez Tamayo (El Colegio Nacional, Ciudad de México, México)  
Dr. en C. Ranulfo Romo Trujillo (El Colegio Nacional, Ciudad de México, México)  
MHD Ph.D. Vanderlei Salvador Bagnato (Instituto de Física de Sao Carlos, Universidad de Sao Paulo, Brasil)  
MD Ph.D. Roberto Trujillo (Medicine School Harvard University, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos)  
MD Ph.D. Joana Rosario (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, Estados Unidos)  
Dr. en C. Stefan Marian Waliszewski Kubiak (Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana, Veracruz, México)  
Dr. Gabriel O'Shea Cuevas (Comisionado Nacional de Protección Social en Salud, Seguro Popular, Ciudad de México, México)  
Dra. en C. Ana Cecilia Rodríguez de Romo (Laboratorio de Historia de la Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México)  
Dr. Gilberto Bernal Sánchez (Universidad Anáhuac, Ciudad de México, México)  
Dr. Romeo Sergio Rodríguez Suárez (Comisionado Nacional de Instituciones de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, Ciudad de México, México)  
Dr. Javier Mancilla Ramírez (Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México)  
Dra. Beatriz Sidonio Aguayo (Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México, México)  
Dr. Juan Francisco Márquez Vázquez (Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México, México)

Dr. en C. Jorge Caraveo Anduaga (Instituto Nacional de Psiquiatría, Ciudad de México, México)  
Dr. Ángel Romero Cárdenas (Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, Ciudad de México, México)  
Dra. Maité Vallejo Allende (Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, Ciudad de México, México)  
Dr. en C. Ángel Betanzos Reyes (Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México)  
Dr. Armando Muñoz Valencia (Centro Médico Toluca, Toluca, Estado de México, México)  
Dr. Horacio Reyes Vázquez (Comisión de Lactancia Materna, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México)  
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo (Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México)  
Dr. Juan Manuel Alanís Tavira (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)  
Dr. Juan Márquez Jiménez (Academia Mexiquense de Medicina, Toluca, Estado de México, México)  
Dr. Guillermo Alberto Gutiérrez Calleros (Academia Americana de Pediatría, Phoenix, Arizona, Estados Unidos)  
M. en C.S. Luis Guillermo de Hoyos Martínez (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)  
Esp. en M.I. Alfredo Cabral Casas (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)

**Comité editorial interno**

M. en I.C. Héctor L. Ocaña Servín (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)  
Esp. en C. Manuel Enrique Muñoz Rogel (Torres Médicas, Toluca, Estado de México, México)  
Esp. en Psiq. Jesús Bermeo Méndez (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)  
Dr. en C.E.A. Joel Alberto Vargas Hernández (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)

Dr. en C. Alberto Hardy Pérez (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)  
Dr. en C. Hugo Mendieta Zerón (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)  
Dra. en C. M<sup>a</sup> Elena Escalona Franco (Facultad de Odontología, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)  
Dr. en C. Eugenio Torres García (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México)



Universidad Autónoma del Estado de México  
Instituto Literario #100. Col. Centro C.P. 50000. Tel. (01-722) 2262300 Toluca, Estado de México. uaemex.mx

La Revista de Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México es el órgano oficial de la facultad de Medicina de la UAEMex, publica en forma semestral trabajos de investigación clínica y básica de medicina y carreras afines en inglés y español. Toda correspondencia deberá ser enviada a correo: revista\_fmecina@uaemex.mx o a Jesús Carranza esquina Paseo Tollocan, Colonia Moderna de la Cruz, Toluca, estado de México, México CP 50180, Tel. (722) 2702899 ext. 107, 126.

Reserva de derechos al uso exclusivo número 04-2012-062510505400-203, ISSN: 2214-3106. El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de los autores. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:

**Copiar.** Se pueden copiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para copiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para copiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la editorial y el pago de una tasa para todas las demás copias.

**Productos derivados.** Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. Aparte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se requiere autorización de la editorial para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones.

**Almacenamiento o uso.** Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, copia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor.

**Derechos de autor.** El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en <http://www.ri.uaemex.mx>).



## Contenido

### Editorial

- Palabras de la Directora de la Oficina de Conocimiento Abierto UAEMéx  
*Mtra. en Edu. Verónica Pichardo Cueva* 6

### Artículos originales

- Preeclampsia: Síndrome metabólico del embarazo 7  
*J. E. Herrera-Villalobos, P. A. Sil-Jaimes, A. Garduño-Alanís, J. A. Gutiérrez-Ramírez, A. M. Santamaría-Benhumea*
- Conocimientos y actitudes ante la voluntad anticipada en profesionales de la salud del Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos, Toluca, México 11  
*J. Rojas-Olivares, K. Y. Sánchez-Lastra, O. Márquez-Mendoza, S. A. Mendoza-Mojica*
- Metodología de rediseño curricular Integrador 1 16  
*Nicolas Malinowski*
- La promoción de la salud en la comunidad 27  
*L.F. Lastre Pérez, S.R. Socarrás Sánchez, I. Balibrea Lastre, M. Díaz Flores*
- Ácido úrico sérico, un viejo biomarcador que puede predecir el riesgo de cáncer entre pacientes obesos. 33  
*D. P. López-Castruita, E. A. Sánchez-Valdivieso*
- Hijas (< 20 años, con actividad sexual) y madres. Diferencias en edades de la menarquia y del primer coito. Estudio prospectivo de 1 año 41  
*J. López-Olmos*
- Alteraciones morfológicas en riñones de ratas sometidos a isquemia reperusión 49  
*E. Padilla-Rodríguez, E. Vidor-Guerra, M. Betancourt-Valladares, M. Guerrero-Betancourt, D. Ramírez-Brizuela*
- Un viejo paradigma: El ejercicio aeróbico a 4000 msnm ¿Es útil o no? 54  
*M. L. Márquez-López, H. M. Tlatoa-Ramírez, H. L. Ocaña-Servín*

### Artículos de revisión

- La tuberculosis: un enemigo a vencer en la segunda mitad del siglo XXI 61  
*H. L. Ocaña-Servín<sup>a,\*</sup>, A. Hinojosa-Juárez<sup>a</sup>, A.E. Hardy-Pérez<sup>b</sup>, J. Jaimes-García<sup>a</sup>, R.P. Gallardo-Díaz<sup>a</sup>, J.R. Beltrán-Salgado<sup>a</sup>, A. García-Rillo<sup>c</sup>*
- Cancer as a defective network for NF-kB 67  
*Spiros Vlahopoulos<sup>a</sup>, Maria Adamaki, Flora Bacopoulou, Maria Moschovia, Osman Cen*

- Memorias del IV Congreso de la Federación Mexicana de Organizaciones de Física Médica 76



## Contents

### Editorial

- Letters to the Open Knowledge Office Directory 6  
*Mtra. en Edu. Verónica Pichardo Cueva*

### Original articles

- Preeclampsia: metabolic syndrome pregnancy 7  
*J. E. Herrera-Villalobos, P. A. Sil-Jaimes, A. Garduño-Alanís, J. A. Gutiérrez-Ramírez, A. M. Santamaría-Benhumea*
- Knowledge and attitudes in the Advance Directive in health professionals in Medical Center “Lic. Adolfo Lopez Mateos”, Toluca, Mexico 11  
*J. Rojas-Olivares, K. Y. Sánchez-Lastra, O. Márquez-Mendoza, S. A. Mendoza-Mojica*
- Interactive Curriculum Re-design methodology 1 16  
*Nicolas Malinowski*
- The promotion of health in the community 27  
*L.F. Lastre Pérez, S.R. Socarrás Sánchez, I. Balibrea Lastre, M. Díaz Flores*
- Serum uric acid, an old biomarker that can predict cancer risk among obese patients 33  
*D. P. López-Castruita, E. A. Sánchez-Valdivieso*
- Daughters (< 20 years, with sexual activity) and mothers. Differences in age of menarche and age of first intercourse. Prospective study of one year 41  
*J. López-Olmos*
- Morphological changes in kidneys of rats subjected ischemia reperfusion 49  
*E. Padilla-Rodríguez, E. Vidor-Guerra, M. Betancourt-Valladares, M. Guerrero-Betancourt, D. Ramírez-Brizuela*
- An old paradigm: Aerobic exercise at 4000 meters Altitude above Sea Level. Is it useful or not? 54  
*M. L. Márquez-López, H. M. Tlato-Ramírez, H. L. Ocaña-Servín*

### Review articles

- Tuberculosis: an enemy to beat in the second half of this century 61  
*H. L. Ocaña-Servín<sup>a, \*</sup>, A. Hinojosa-Juárez<sup>a</sup>, A.E. Hardy-Pérez<sup>b</sup>, J. Jaimes-García<sup>a</sup>, R.P. Gallardo-Díaza, J.R. Beltrán-Salgadoa, A. García-Rilloc*
- Cancer as a defective network for NF-kB 67  
*Spiros Vlahopoulos<sup>a</sup>, Maria Adamaki, Flora Bacopoulou, Maria Moschovia, Osman Cen*

- Memories of the IV Congress of the Mexican Federation of Organizations of Medical Physicists 76



---

## Editorial

El investigador no sólo se envuelve en métodos, algoritmos, diagnósticos, hipótesis y resultados; su trabajo implica un gran esfuerzo y, a veces, una vida de soledad y de imaginación. Responder a todas aquellas preguntas que cantan las sirenas: ¿Qué es esto? ¿Por qué sucede?, ¡Busca más!, ¡Inténtalo de nuevo! es la locura filántropa que evoca la búsqueda del alivio de la humanidad. Quizás el mérito más satisfactorio para el científico es saberse leído por sus contemporáneos y sus predecesores, su propósito es contribuir a esclarecer las cuestiones que indagan en el pensamiento.

Con este fin, la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México, comprometida con la comunidad universitaria y la sociedad en general, comparte artículos de su campo de investigación, algunos incluidos en esta edición, son: “Ácido úrico sérico, un viejo biomarcador que puede predecir riesgo de cáncer entre pacientes obesos”, “Hijas y madres. Diferencias en edades de la menarquia y del primer coito”, “Alteraciones morfológicas en riñones de ratas sometidos a isquemia reperusión”, “Cancer as a defective network for NF- $\kappa$ B”, invitamos a la comunidad académica a participar en el diálogo científico que permite recrear el conocimiento.

La Revista de Medicina e Investigación de la Facultad de Medicina abre un nuevo sendero para el saber, se incorpora al Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma del Estado de México con una Interfaz que integra servicios de Acceso Abierto, del mismo modo, provee un identificador digital ORCID para el autor, lo que evita la existencia de homónimos en la web. Se validan los derechos de autor de artículos científicos para su difusión y complementa su servicio con un certificado de seguridad que evita el robo de datos personales e infiltración.

Destacan las visualizaciones de esta plataforma, con una amplia visibilidad a nivel internacional, hemos llegado a más de 300 000 por mes, entre los países que más consultan se encuentran Estados Unidos, China, Perú y Colombia, entre otros. La UAEMéx, en su compromiso con la sociedad, exterioriza el diálogo científico e invita al lector de esta edición electrónica a compartir y participar de la ciencia y la investigación global.

En este escenario de transiciones se plantea la necesidad de contar con nuevos instrumentos, lógicas y enfoques para comunicar la ciencia: te invitamos a ser parte de esta aventura, súmate y comparte tus productos científicos. Bienvenido.

**M. en Edu. Verónica Pichardo Cueva**  
**Directora de la Oficina de Conocimiento Abierto UAEMéx**



ORIGINAL

## Preeclampsia: síndrome metabólico del embarazo

J. E. Herrera-Villalobos,<sup>a,\*</sup> P. A. Sil-Jaimes<sup>a</sup>, A. Garduño-Alanís<sup>a</sup>, J. A. Gutiérrez-Ramírez<sup>a</sup>, A. M. Santamaría-Benhumea<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Investigación Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz" del Instituto de Salud del Estado de México, Toluca, Méx., México  
\*Autor para correspondencia: Paseo Tollocan s/n, Col. Universidad, C.P. 50130, Toluca, México. Teléfono: (722) 2-76-55-40. Correo electrónico: je\_herrera44@hotmail.com

Recibido: 8 de octubre de 2015

Aceptado: 20 de junio de 2016

### PALABRAS CLAVE

Preeclampsia;  
síndrome  
metabólico del  
embarazo

### Resumen

**Introducción:** La preeclampsia aún es de etiología incierta, pero con distintas alteraciones metabólicas que se presentan en la mujer embarazada, tiene como común denominador el daño endotelial multiorgánico. La tarea del obstetra es identificar embarazos de alto riesgo causantes de la alta morbilidad y mortalidad materna y neonatal.

**Objetivo:** Plantear una nueva denominación de la preeclampsia de acuerdo con la fisiopatología y los criterios del síndrome metabólico.

**Metodología:** Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte retrospectiva en el Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz" en el periodo de enero 2011 a diciembre 2012. Se formaron dos grupos de pacientes uno con síndrome de preeclampsia y otro con embarazo normal, a los cuales se les aplicaron los criterios de síndrome metabólico.

**Resultados:** De la cohorte de 640 pacientes se incluyeron a 90 pacientes que correspondieron al 14.06%, el grupo I se conformó por 30 pacientes que fue considerado como casos, y grupo II por 60 pacientes considerado como controles. Los resultados de las variables antropométricas al comparar cintura, peso, talla mostraron diferencias estadísticas (OR= 8, p= 0.001), mostrando mayor obesidad en la población estudiada. En relación con los valores de triglicéridos, TA, y glucosa, se observaron diferencias estadísticas entre los grupos (OR de 1.8 y p=0.03, OR= 9 y p= 0.001, OR= 10 y p= 0.001 respectivamente).

**Conclusiones:** El síndrome de preeclampsia cuenta con factores de riesgo como obesidad, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, resistencia a la insulina con intolerancia a la glucosa o diabetes, estado proinflamatorio y protrombóticos. Por lo tanto, la preeclampsia puede ser considerada como un síndrome metabólico del embarazo y ser el factor desencadenante del desorden hipertensivo y sus complicaciones.

## KEYWORDS:

Preeclampsia,  
pregnancy  
metabolic síndrome.

## Preeclampsia, pregnancy metabolic síndrome.

### Abstract

**Introduction:** The preeclampsia is still unknown etiology, but with different metabolic alterations that occur in pregnant women, preeclampsia common denominator multiorgan endothelial damage, the work of the obstetrician to identify high-risk pregnancies causing high morbidity and maternal and neonatal mortality.

**Objective:** To raise a new denomination of preeclampsia according to the pathophysiology and the metabolic syndrome criteria.

**Methods:** A case-control study was performed nested in a retrospective cohort in the Maternal Perinatal Hospital "Pretelini Monica Saenz" in a period from January 2011 to December 2012. Two groups of patients, one with preeclampsia syndrome and another was formed with normal pregnancy, to which we applied the criteria for metabolic syndrome.

**Results:** Of the 640 patients cohort of 90 patients which corresponded to 14.06%, the group I was formed by 30 patients who were considered as cases, and group II 60 patients regarded as controls were included. The results of comparing waist anthropometric variables, weight, height showed statistical difference (OR = 8,  $p = 0.001$ ), showing increased obesity in the study population. Regarding triglyceride levels, TA, and glucose, statistical differences between the groups (OR 1.8  $p = 0.03$ , OR = 9 and  $p = 0.001$ , OR = 10 and  $p = 0.001$  respectively) were observed.

**Conclusions:** The syndrome of preeclampsia has risk factors such as obesity, atherogenic dyslipidemia, hypertension, insulin resistance with glucose intolerance or diabetes, inflammatory states pro and pro thrombotic states. Therefore preeclampsia it can be regarded as a metabolic syndrome pregnancy and being the trigger of hypertensive disorder and its complications.

## Introducción

**Preeclampsia:** En términos concretos es una enfermedad inflamatoria exclusiva de la mujer gestante originada en la placenta, cuya etiopatogenia se desconoce<sup>1</sup>. El síndrome de preeclampsia-eclampsia es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial<sup>2,3</sup>. La etiología aún desconocida se asocia a problemas de salud importantes, existiendo varios retos para la predicción, prevención y tratamiento<sup>4</sup>.

En los trastornos metabólicos, las lipoproteínas son la mayor causa de disfunción endotelial, en la preeclampsia hay cúmulo de lipoproteínas ricas en triglicéridos. En la paciente con preeclampsia el perfil de lipoproteínas está dominado por una fracción LDL más activa, junto con disminución del LDL denso y aumento de LDL, HDL y triglicéridos<sup>5</sup>.

Las mujeres que desarrollan preeclampsia tienen niveles de insulina y de glucosa elevados. La resistencia a la insulina ha sido vinculada al Retraso del Crecimiento Intrauterino<sup>6</sup>.

**Síndrome metabólico:** No hay un consenso sobre la definición precisa del síndrome metabólico en el embarazo. La presencia del síndrome metabólico se relaciona con un incremento significativo del riesgo de desarrollar diabetes, enfermedad coronaria y enfermedad cerebro vascular, con disminución en la supervivencia, en particular, por el incremento en cinco veces de la mortalidad cardiovascular<sup>7</sup>.

Existen similitudes de la fisiopatología de la preeclampsia y el síndrome metabólico: factores genéticos, étnicos, nutricionales, sobrepeso y dislipidemia, en la preeclampsia también se establece un cuadro de hipoperfusión placentaria con liberación de elementos tóxicos circulantes, aumento del estrés oxidativo y aparición de disfunción endotelial, lo que precipita un cuadro de vasoespasmo generalizado, que a su vez genera lesión glomerular con proteinuria, hipertensión arterial, isquemia hepática, trombocitopenia y hemólisis<sup>8,9</sup>.

Las pacientes eclampsia y preeclampsia presentan concentraciones de adiponectina plasmática más bajas que las embarazadas normotensas y es posible que esta disminución pueda contribuir a la resistencia a la insulina y a la aterogénesis acelerada observada en la preeclampsia<sup>10</sup>.

**Preeclampsia y síndrome metabólico:** La preeclampsia crea un entorno similar al síndrome metabólico y en mujeres con el síndrome metabólico, el embarazo puede terminar con varias complicaciones médicas. La dislipidemia es un factor de riesgo aterogénico de importancia, que constituye un factor de riesgo para la preeclampsia. El incremento del índice aterogénico aumenta la susceptibilidad a la aterogénesis en la preeclampsia. La dislipidemia aparenta ser el punto de inicio de esta cadena de sucesos. La dislipidemia podría contribuir a la comprensión de los mecanismos de disfunción endotelial en la preeclampsia<sup>11</sup>. La resistencia a la insulina ha sido vinculada a la hipertensión inducida por el embarazo mostrando un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular. El índice de HOMA es un modelo matemático que permite realizar estimaciones clínicas de resistencia a la insulina mediante las concentraciones séricas de glucosa e insulina, determinar la asociación de resistencia a la insulina puede ser considerado como factor de riesgo para el desarrollo del síndrome de preeclampsia y una participación importante en la fisiopatología de este síndrome<sup>12</sup>.

Otros factores de riesgo, como el sobrepeso, la obesidad, el antecedente de aborto, la edad materna y la primigravidez determinan mayor probabilidad de padecer complicaciones hipertensivas durante la gestación. La mujer embarazada con sobrepeso u obesidad tiene alto riesgo de desarrollar diabetes gestacional (DG) e intolerancia a la glucosa (ITG), por lo que es imprescindible realizar una curva de tolerancia a la glucosa (CTOG), para realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno, previniendo complicaciones y reduciendo el riesgo de desarrollar diabetes mellitus mediante la intervención de un equipo multidisciplinario. Aunado a ello, la población mexicana tiene un mayor riesgo de desarrollar DG comparado con otras poblaciones, por lo que deben tomarse medidas preventivas efectivas tanto para prevenir la obesidad y la DM<sup>13, 14</sup>, debido a sus complicaciones en el embarazo.

La hipertensión es la complicación médica más común del embarazo. Durante la gestación el gasto cardíaco sufre un incremento de hasta 40%, el cual es secundario al aumento de aproximadamente 30% del volumen sistólico, lo que permite establecer la medición de gasto cardíaco como un estudio de

Tabla 1. Criterios de síndrome metabólico (NCEP ATP III).

Variable	Síndrome de preeclampsia (caso=30)	Embarazo normal (controles=60)	Valor de p	OR
Índice de masa corporal (IMC)	32.6±3.63	22.3±2.05	0.001	8
Triglicéridos mg/dl	266.4±48.4	197.1±73.2	0.03	1.8
Colesterol HDL mg/dl	63.7±22.7	53.7±12.4	0.60	1.5
Tensión arterial (TA)	160±16.2 (TAS)	112±44 (TAS)	0.001	9
	90±7.3 (TAD)	78.7±2.2 (TAD)	0.001	9
Glucosa en ayuno	106.5±56.1	67.6±11.8	0.001	10

TAS: Tensión arterial sistólica  
TAD: Tensión arterial diastólica

Fuente: Expedientes Clínicos del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”.

escrutinio para predecir la aparición del síndrome de preeclampsia desde el control prenatal, y así contribuir a la disminución de la muerte materna<sup>15</sup>.

La frecuencia de dislipidemia en pacientes con antecedente de preeclampsia severa un año posterior al parto fue del 10% en la población mexiquense. El síndrome metabólico tiene un gran impacto en la salud de la mujer con historia de preeclampsia. La piedra angular en las mujeres con preeclampsia es el daño endotelial manifestado por la dislipidemia, como trastorno del síndrome metabólico<sup>16</sup>.

### Objetivo

El presente artículo tiene como objetivo plantear una nueva denominación de la preeclampsia de acuerdo con la fisiopatología y los criterios del síndrome metabólico.

### Metodología

Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte retrospectiva en el Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz” en un periodo comprendido de enero 2011 a diciembre 2012. Se formaron dos grupos de pacientes uno con síndrome de preeclampsia y otro con embarazo normal, a los cuales se les aplicaron los criterios de síndrome metabólico sugerido por el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III).

El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 17.0, se analizaron las variables cualitativas a través de la prueba de chi cuadrada y para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de t de Student. Para obtener el OR se emplearon medidas de tendencia de asociación con intervalo de confianza de 95% (IC 95%).

### Resultados

De la cohorte de 640 pacientes se incluyeron a 90 pacientes que correspondieron al 14.06%, el grupo I se conformó por 30 pacientes que fue considerado como casos, y grupo II por 60 pacientes considerado como controles. Los resultados de las variables antropométricas al comparar cintura, peso, talla mostraron diferencias estadísticas (OR= 8, p= 0.001), dando como resultado mayor obesidad en la población estudiada. En relación con los valores de triglicéridos, TA, y glucosa, se observaron diferencias estadísticas entre los grupos (OR de 1.8 y p=0.03, OR= 9 y p= 0.001, OR= 10 y p= 0.001 respectivamente) (tabla 1).

### Discusión

De acuerdo con los resultados proponemos síndrome metabólico del embarazo como una nueva denominación de las pacientes con preeclampsia, ya que la triada tradicional no existe. Un reporte reciente del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología elimina la proteinuria como criterio diagnóstico obligatorio de preeclampsia y edema ya eliminado desde el 2000<sup>17</sup>. La evidencia muestra un valor predictivo positivo bajo (7 a 52%) y una elevada tasa de diagnósticos falsos positivos (60 a 90%)<sup>18</sup>. La vía común de la preeclampsia es el daño endotelial que por sí solo no es un factor desencadenante, ya que sin invasión trofoblástica no hay preeclampsia, lo que ha demostrado mayor daño endotelial es la alteración metabólica en el embarazo. La fisiopatología se divide en cuatro fases: primera fase o fase trofoblástica o mala adaptación inmune y/o conflicto genético, la segunda fase o fase metabólica está sustentada en la obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia aterogénica derivado del conflicto genético, la tercer fase o fase clínica es cuando se presenta el síndrome de preeclampsia con todas sus características clínico patológicas, y la última es la fase de complicaciones o falla orgánica múltiple (ver figura 1).

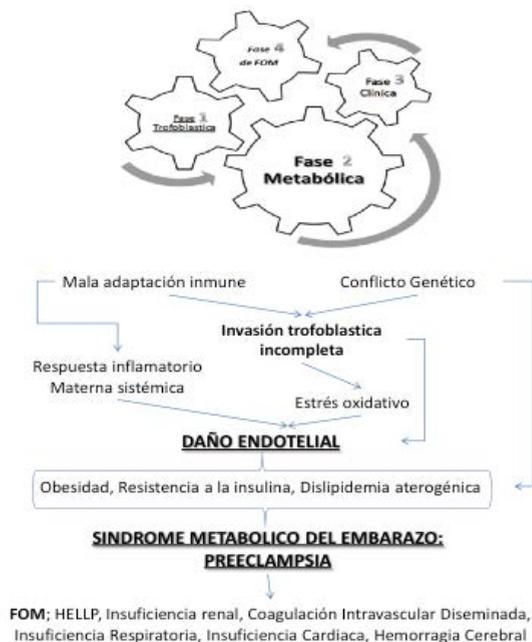


Figura 1. Fisiopatologías de la preeclampsia y fases clínicas. Fuente: Propiedad del autor Javier E. Herrera Villalobos.

El estudio refleja mayor peso a la fase metabólica, por lo tanto la propuesta es prevenir antes que curar, y si hay tratamiento profiláctico en la fase metabólica se puede disminuir hasta en un 65% el síndrome metabólico del embarazo conocido como síndrome de preeclampsia. Constantine y cols están usando pravastatina para prevenir la preeclampsia demostrado revertir diversas vías fisiopatológicas asociados con el síndrome, como el desequilibrio angiogénico, lesión endotelial, la inflamación y el estrés oxidativo<sup>19</sup>. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar si hay efectos nocivos a largo plazo sobre la salud de la madre o del feto después del tratamiento con pravastatina durante la hipertensión inducida por el embarazo o preeclampsia<sup>20</sup>.

## Conclusiones

El síndrome de preeclampsia debe denominarse síndrome metabólico del embarazo, haciendo énfasis en la obesidad, dislipidemia aterogénica y resistencia a la insulina, ya que con 3 componentes de 5 que conforman el síndrome metabólico tenemos 8 veces más de presentar preeclampsia. La propuesta es iniciar con un estudio de cohorte prospectivo administrando Metformin debido a que es un medicamento seguro durante la gestación, prometedor para la prevención o reducción de la incidencia de la preeclampsia en mujeres con factores de riesgo metabólico.

## Bibliografía

1. Rodríguez G Marcelo, Egaña U Gabriela, Márquez A Rolando, Bachmann M Maritza, Soto A Alejandro. Preeclampsia: mediadores moleculares del daño placentario. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 2012; 77(1): 72-78.
2. Duley L. The global impact of preeclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33:130-137.
3. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012; 36(1):56-59.
4. Vargas H Víctor Manuel, Acosta A Gustavo, Moreno E Mario Adán. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 2012; 77(6): 471-476.
5. Merviela P, Carbillon L, Challierb J-C, Rabreaud M, Beaufilse M, Uzan S. Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. *Review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 115:134-147.
6. Díaz MLA, Herrera VJE, Quiroga HA. Glucosa modificada por Carpenter en puérperas con macrosomía fetal en diabetes gestacional. *Arch Inv Mat Inf* 2009; 1(3):132-137.
7. Assman G, Nofer JR, Schutle. Cardiovascular risk assessment in metabolucsíndrome: view from PROCAM. *EndocrinolMetabClin. N Am* 2004; 33: 377-397.
8. Reyna-Villasmil Eduardo, Mejia-Montilla Jorly, Reyna-Villasmil Nadia, Torres-Cepeda Duly, Peña-Paredes Elvia. Adiponectina

plasmática en preeclampsia y eclampsia. *Rev. chil. obstet. ginecol.* 2008; 73(6): 381-388.

9. Lagunes-Espinosa AL, et al. Enfermedad hipertensiva del embarazo. *Rev Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 2011; 49(2): 213-224.
10. Vázquez Vigoa Alfredo, Reina Gómez Goliat, Román Rubio Pedro, Guzmán Parrado Roberto, Méndez Rosabal Annerys. Trastornos hipertensivos del embarazo. *Rev cubana med.* 2005; 44(3-4).
11. Herrera Villalobos JE, Sil Jaimes PA, et al. Índice aterogénico como factor de riesgo para el síndrome de preeclampsia. *CorSalud.* 2012; 4(4): 261-265.
12. Herrera Villalobos JE, Sil Jaimes PA, y col. Asociación de Índice de HOMA en Hipertensión Inducida por el Embarazo. *Rev. Esc. Med. Dr. J. Sierra.* 2012; 26(2): 2-6.
13. Guzmán-Juárez W y col. Factores asociados con hipertensión gestacional y preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex.* 2012; 80(7): 461-466.
14. Pamela Nava D. Adriana Garduño A, Obesidad pregestacional y riesgo de intolerancia a la glucosa en el embarazo y diabetes gestacional. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2011; 76(1).
15. Herrera Villalobos JE, Zambrano Estrada JM y col. Gasto cardiaco materno como predictor del síndrome de preeclampsia-eclampsia. *CorSalud.* 2012; 4(2): 87-91.
16. Herrera-Villalobos JE, Garay SG, y col. Riesgo de dislipidemia en pacientes que han sufrido preeclampsia. *Arch Inv Mat Inf.* 2010; 11(2): 67-70.
17. Hypertension in Pregnancy (Report of the ACOG Task Force on Hypertension in Pregnancy) *Obstetrics & Gynecology.* 2013; 122 (5).
18. Seona-Ugarte P. Clasificación de la enfermedad hipertensiva en la gestación. *Rev. Per Ginecol Obstet.* 2006; 52(4): 219-225.
19. Costantine MM, Cleary K. Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women *Obstet Gynecol.* 2013; 121(2):349-353.
20. Bauer AJ, Banek CT, Needham K, Gillham H, Capoccia S, Regal JF, Gilbert JS. Pravastatin attenuates hypertension, oxidative stress, and angiogenic imbalance in rat model of placental ischemia-induced hypertension. *Hypertension.* 2013; 61(5):1103-1110.



ORIGINAL

## Conocimientos y actitudes ante la Voluntad Anticipada en profesionales de la salud del Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos”, Toluca, México

J. Rojas-Olivares<sup>a,\*</sup>, K. Y. Sánchez-Lastra<sup>a,\*</sup>, O. Márquez-Mendoza<sup>b</sup>, S. A. Mendoza-Mojica<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Méx., México [drajane.roll@gmail.com](mailto:drajane.roll@gmail.com)

<sup>b</sup> Centro de Investigación en Ciencias Médicas, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Méx., México

\* Autores para correspondencia: Correo electrónico: [drajane.ro11@gmail.com](mailto:drajane.ro11@gmail.com) y [kyadhira@hotmail.com](mailto:kyadhira@hotmail.com)

Recibido: 11 de noviembre de 2015

Aceptado: 26 de septiembre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Voluntad Anticipada,  
Documento de  
Voluntad Anticipada,  
Ley de Voluntad  
Anticipada, Bioética.

### Resumen

**Introducción:** La Voluntad Anticipada es una declaración mediante la cual una persona mayor de edad, con capacidad mental suficiente y libremente, expone las instrucciones que se deben tener en cuenta respecto a la atención sanitaria que desea recibir en situaciones en las cuales no pueda ya expresar personalmente su voluntad.

**Objetivo:** Determinar el nivel de conocimientos y actitudes que tienen los profesionales de la salud del Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos” con respecto a la Ley de Voluntad Anticipada del Estado de México.

**Método y materiales:** Se aplicaron 265 encuestas que incluían el conocimiento y la actitud que tienen los profesionales de la salud sobre la Ley de Voluntad Anticipada del Estado de México.

**Resultados:** El grupo mayoritario abarcó de 25-29 años con el 31%, el turno mayoritario fue el de la Jornada Especial con 34%, el 60% de los encuestados fueron mujeres y 40% hombres, el 94% no había leído la Ley de Voluntad Anticipada inscrita en la gaceta oficial del Gobierno del Estado de México y el 6% restante respondió afirmativamente.

**Conclusiones:** La mayoría de los y las profesionales de salud refirieron no conocer la Ley inscrita en la gaceta oficial, lo que significa que hace falta difusión y promoción del tema; a pesar de eso, tuvieron una posición favorable hacia la voluntad anticipada y demostraron tener noción sobre lo tratado.

## KEYWORDS:

Advance Directive,  
Advance Directive  
Document, Advance  
Directive Law,  
Bioethics.

## Knowledge and attitudes in the Advance Directive in health professionals in Medical Center "Lic. Adolfo Lopez Mateos", Toluca, Mexico

### Abstract

**Introduction:** The Advance Directive is a statement whereby an adult person with sufficient mental capacity and freely, exposing the instructions must be taken into account with respect to health care you want in situations in which it can no longer express personally his volition.

**Objective:** To determine the level of knowledge and attitudes in health professionals in Medical Center "Lic. Adolfo Lopez Mateos" about the Advance Directive Law of the State of Mexico.

**Methods and materials:** 265 surveys, including the knowledge and attitude in health professionals about the Advance Directive Law of the State of Mexico were applied.

**Results:** The biggest group covered 25-29 years with 31%, the majority was the turn of the Special Turn with 34%, 60% of respondents were women and 40% were men, 94% had not read Advance Directive Law registered in the official gazette of the Government of the State of Mexico, while the remaining 6% responded in the affirmative.

**Conclusion:** Most health professionals reported not knowing the Law registered in the official gazette, which means it needs dissemination and promotion of the subject; nevertheless, they had a favorable position and demonstrated they had knowledge on the subject.

### Introducción

La toma de decisiones al final de la vida forma parte del trabajo diario del médico, durante las últimas décadas se ha entrado en un fuerte debate sobre las implicaciones éticas con respecto a terminar o proseguir con ese dolor. Así, se discute la adaptación de las leyes que permitan al individuo tener el derecho de elegir el momento, la forma en cómo desea finalizar y los medios que se empleen sobre él al final de la vida. El uso de terminología confusa como eutanasia, testamento vital, voluntad anticipada, genera confusión entre los médicos y la población general<sup>1,2,3</sup>.

En México, durante el 2008, la Asamblea Legislativa del Distrito Federal aprobó la Ley de Voluntad Anticipada para la Ciudad de México<sup>4</sup>, la cual es el documento jurídico que regula normas y requisitos para la realización de la voluntad individual de los ciudadanos con capacidad de ejercicio con respecto a la negativa al sometimiento de medios, tratamientos y procedimientos médicos que tengan como propósito prolongar de manera innecesaria la vida de la gente con alguna enfermedad terminal en detrimento de su calidad de vida, protegiendo en todo momento la dignidad de la persona, cuando por razones médicas, fortuitas o de fuerza mayor, sea imposible mantener su vida de forma natural. Con el precedente, el gobierno del Estado de México promulgó en mayo de 2013 su Ley de Voluntad Anticipada<sup>5</sup>, la cual especifica que la finalidad de la voluntad anticipada del paciente es la manifestación de forma escrita a través de un formato denominado "Acta de Voluntad anticipada o Escritura de Voluntad anticipada", respecto del tratamiento médico y cuidados de salud que el individuo desee tener cuando se encuentre en situación terminal de la enfermedad y carezca de la capacidad de decidir de forma autónoma, ante todo anteponiendo la dignidad humana del individuo sujeto a esta ley.

La manifestación de la voluntad anticipada es realizada de forma individual y consciente por parte del individuo que es aquejado por algún padecimiento irreversible, progresivo e incurable, mediante un acta en hospital o por escritura fuera de éste, la cual puede realizarse en cualquier momento a partir de la obtención de la información adecuada<sup>6,7</sup>. La presente investigación pretende hacer una revisión, un análisis y una interpretación del actual conocimiento de los(as) Profesionales de la Salud sobre el tema de Voluntad Anticipada.

### Métodos y materiales

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y prospectivo en el Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos", Toluca, Estado de México.

La población de estudio fue el personal de salud de atención especializada que conforma el Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos" integrado por 265 médicos y 596 enfermeras(os) dando un total de 861 que laboran en el turno matutino, vespertino, nocturno y jornada especial (sábados, domingos y días festivos). Pertenecientes a los servicios: Medicina Interna, Endocrinología, Cardiología, Geriátrica, Reumatología, Neumología, Gastroenterología, Hematología, Cirugía general, Cirugía plástica, Neurocirugía, Urología, Nefrología, Clínica del Dolor, Oftalmología, Otorrinolaringología, Traumatología y Ortopedia, Cirugía Maxilofacial, Anestesiología, Medicina familiar, Imagenología, Urgencias y Unidad de Cuidados Intensivos. La muestra quedó en 265 personas con un error máximo aceptable del 5%, con un nivel de proporción en porcentaje del 5% y con un nivel de confianza del 95%. Se observó un rango de edad de 18 a 64 años. Se aplicó una encuesta integrada por una sección de preguntas generales, una sección de conocimientos sobre la Ley de Voluntad Anticipada del Estado de México (compuesta por 5 ítems); y una parte de actitudes ante la voluntad anticipada (compuesta por 11 ítems).

El instrumento de investigación fue de elaboración propia basado en el Protocolo de Investigación: "Conocimiento y actitud ante las voluntades anticipadas: singularidades y prospectivas entre los pacientes y personal de salud del hospital general "Lic. Adolfo López Mateos" del municipio de Toluca y el Instituto de Ética Clínica Francisco Vallés de la Universidad Europea de Madrid", presentado por el Cuerpo Académico "Bioética y Salud Mental" adscrito al Centro de Investigación en Ciencias Médicas de la UAEMéx.

El análisis estadístico descriptivo de las variables se realizó a través del programa estadístico SPSS® de IBM (Statistical Package for the Social Sciences) obteniendo media aritmética, desviación estándar, valor mínimo, valor máximo, rango, error estándar.

Para las variables cuantitativas como edad y antigüedad laboral se utilizaron medidas de tendencia central, y para las variables atributivas como turno en que laboran, sexo, categoría, servicio médico, conocimientos y actitudes, son presentadas en números absolutos y porcentajes; la información final incluye tablas.

## Resultados

El número total de profesionales de salud que respondieron el cuestionario fue de 265, en donde el grupo mayoritario fue de 25-29 años con 31%, en segundo lugar hubo un empate con el rango de 30-34 y 35-39 años con 16% cada uno respectivamente y en tercer lugar el grupo de edad de 20-24 años con 13%. El turno mayoritario fue el de la Jornada Especial con 34%, en segundo lugar el turno matutino con 30% y en tercer lugar el turno nocturno con 20%. El 60% de los encuestados fueron mujeres y 40% hombres. El 37% fue personal de enfermería, 34% residentes y 29% médicos especialistas. Respecto a la antigüedad laboral, 46% llevaban de 1-5 años, 22% menos de un año y 18% de 5-10 años.

El 94% no había leído la Ley de Voluntad Anticipada inscrita en la gaceta oficial del Gobierno del Estado de México, mientras que el 6% restante respondió de manera afirmativa, dando una submuestra de 16 personas. De acuerdo con los profesionales de salud que afirmaron haber leído la Ley, el 100% conocía el concepto de Voluntad Anticipada, el 80% sabían que el Documento de Voluntad Anticipada (DVA) se fundamenta en el derecho de la autonomía, el 60% estaba al tanto que es necesario suscribir el DVA contar con un familiar y que debe ser escrito ante el personal de salud, el 40% tenía conocimiento con respecto al Capítulo VI de la Ley de Voluntad Anticipada del Estado de México y el 90% sabía las atribuciones de la coordinación de Voluntades Anticipadas del Estado de México.

Tabla 1. Porcentaje de conocimientos respecto a la Voluntad Anticipada en los profesionales de salud del Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos” 6% de la población (16 personas) que afirmaron haber leído la Ley.

PREGUNTA	Sexo	Frecuencia	Total	%
1. Concepto de Voluntad Anticipada	F	7	16	100
	M	9		
2. El DVA se fundamenta en el derecho a la autonomía	F	7	12	80
	M	6		
3. Es necesario para suscribir el Documento de Voluntad Anticipada tener un familiar y ser escrito ante el personal de salud	F	5	9	60
	M	4		
4. Con respecto a la Ley de Voluntad Anticipada del Estado de México, Capítulo VI	F	1	6	40
	M	5		
5. Atribuciones de la Coordinación de Voluntades Anticipadas del Estado de México	F	7	14	90
	M	7		

N<sub>1</sub>: Femenino (7) N<sub>2</sub>: Masculino (9) Fuente: Concentrado de datos.

## Actitudes

Este apartado fue contestado por las 265 personas que participaron en el estudio, de los cuales el 96% aceptó que es conveniente que sus pacientes deban planificar y escribir su Voluntad Anticipada, el 91% afirmó que la Voluntad Anticipada es un instrumento útil para los profesionales de la salud, el 93% estuvo de acuerdo con que la Voluntad Anticipada es un instrumento útil para los familiares, el 91% reconoció que un representante facilita la toma de decisión a los profesionales de la salud, el 87% admitió que el personal de la salud debe informar a sus pacientes hacer la Voluntad Anticipada, al 68% le gustaría que además de sus pacientes sus familiares hicieran su Voluntad Anticipada, el 68% llevaría a cabo su Voluntad Anticipada el próximo año, el 44% le gustaría tramitar su Voluntad Anticipada este año, el 72% le confiaría a alguien su deseo en caso de que no pudiera decidir, el 89% respetaría la Voluntad Anticipada de su paciente y el 90% consideró que debería ofrecerse la posibilidad de hacer un documento de Voluntad Anticipada a todos los pacientes de su servicio.

Tabla 2. Porcentaje de actitudes ante la Voluntad Anticipada en el personal de salud del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos".

Actitud	Aceptación		Sin opinión		Rechazo	
	Fc	%	Fc	%	Fc	%
1) Es conveniente que sus pacientes deban planificar y escribir su Voluntad Anticipada	253	96	9	3	3	1
2) La Voluntad Anticipada es un instrumento útil para los profesionales de la salud	239	91	22	8	4	1
3) La Voluntad Anticipada es un instrumento útil para los familiares	244	93	13	5	8	3
4) Un representante facilita la toma de decisión a los profesionales de la salud	227	91	23	8	15	1
5) El personal de salud debe informar a sus pacientes hacer la Voluntad Anticipada	229	87	30	11	6	2
6) Me gustaría que además de mis pacientes sus familiares hicieran Voluntad Anticipada	182	68	65	25	18	7
7) Llevaría a cabo mi Voluntad Anticipada el próximo año	182	68	83	32	–	–
8) Me gustaría tramitar mi Voluntad Anticipada este año	99	44	98	37	68	19
9) Le confiaría a alguien mi deseo, no puedo decidir	191	72	46	17	25	10
10) ¿Respetaría la Voluntad Anticipada de un paciente?	237	89	18	7	10	4
11) Considero que debería ofrecerse la posibilidad de hacer un documento de Voluntad Anticipada a todos los pacientes de mi Servicio	239	90	23	9	3	1

Fc: Frecuencia    %: Porcentaje    Fuente: Concentrado de datos.

## Discusión

El considerable avance de la medicina en los últimos años ha llevado a reflexionar qué tan ético y obligatorio es usar todos los medios disponibles y posibles para mantener a una persona con vida, ya sea a través de terapias extraordinarias o cuidados paliativos, la intervención humana ha interrumpido el ciclo natural de la vida<sup>8,9,10</sup>. La confrontación de posicionamientos conceptuales, éticos, sociales, jurídicos e incluso religiosos sobre una muerte digna ha dejado un abanico de interrogantes en lo que a su reconocimiento como derecho se refiere<sup>11,12</sup>.

El conocimiento del tema recae en la diferenciación de términos como eutanasia y voluntad anticipada, con ello, el personal de salud y los ciudadanos consolidan el derecho a tomar decisiones sobre su salud y, específicamente, en lo que se refiere a la facultad de establecer ahora y hacia el futuro, qué medidas y tratamientos terapéuticos desea o admitiría que le sean administrados y cuáles otros no quiere que se le apliquen cuando llegue el momento en que pierda su capacidad para decidir, y, en su caso, el destino que tendrá su cuerpo u órganos. En este estudio realizado en el personal de salud encontramos que el 94% no había leído la Ley de Voluntad Anticipada inscrita en la gaceta oficial del Gobierno del Estado de México, mientras que el 6% restante contestó afirmativamente; lo que significa que hace falta difusión, promoción y aceptación del tema.

## Conclusiones

Actualmente, la posibilidad personal para prever el nivel, tipo de atención y tratamientos para el final de la vida, en un documento con consecuencias jurídicas definidas, es un fenómeno emergente debido a su escasa legislación y el desconocimiento médico del contenido, función y alcance de la voluntad anticipada.

La mayoría de los y las profesionales de salud refirieron no conocer la Ley inscrita en la gaceta oficial; a pesar de eso, tuvieron una posición favorable hacia la voluntad anticipada y demostraron tener noción sobre lo tratado. Sin embargo, durante la aplicación del instrumento señalaban dificultades para posicionarse personalmente y, ante los pacientes, para hablar del tema de la muerte, por tanto, de llevar a cabo el documento de voluntad anticipada, sobre todo en servicios de Urgencias, Oftalmología, Otorrinolaringología, Traumatología y Ortopedia, Cirugía Maxilofacial e Imagenología.

En prospectiva debe fundamentarse la expresión de la Voluntad Anticipada con seguimiento periódico y registro en la historia clínica; ya que la planificación estratégica del tratamiento consiste en que el médico junto con el paciente y, en la medida de lo posible, su familia, con base en el diagnóstico y pronóstico de una enfermedad conocida y padecida deliberen para tomar decisiones conjuntas sobre el tipo, el nivel de atención y tratamiento disponible en función del avance de la ciencia médica, de los valores éticos implicados, del orden jurídico vigente e incluso religiosamente y; que más allá de un consentimiento informado, el documento pueda tener su efectividad, cuando así lo decide el ciudadano bien informado.

## Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al Dr. Hugo Mendieta Zerón. Al comité de Bioética del Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos" por permitirnos llevar a cabo la investigación. A Karen Leticia Torres Vélez por la ayuda prestada durante el análisis estadístico.

## Bibliografía

1. León CF. Las Voluntades Anticipadas: cómo conjugar autonomía y beneficencia. Análisis desde la bioética clínica. Rev Conamed [Internet]. 2008; (13): 26-31. Disponible en [http://www.conamed.gob.mx/publicaciones/pdf/revista\\_jul-sep\\_2008.pdf](http://www.conamed.gob.mx/publicaciones/pdf/revista_jul-sep_2008.pdf). Consultado el 17 de octubre de 2014.
2. Vega GJ. Eutanasia: Concepto, Tipos, Aspectos éticos y jurídicos. Actitudes del personal sanitario ante el enfermo en situación terminal. BM. 2000; 12(3): 1-18.
3. Sánchez BJ. La voluntad anticipada en España y en México. Un análisis de derecho comparado en torno a su concepto, definición y contenido. Boletín Mexicano de Derecho Comparado; 2011(XLIV):701-734. Disponible en <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42721161008>. Consultado el 4 de octubre de 2014.
4. Asamblea Legislativa del Distrito Federal. Proyecto de Ley de Voluntad Anticipada. México. 4 de diciembre de 2007. Disponible en <http://www.aldf.gob.mx/leyes-107-2.html>. Consultado el 20 de octubre de 2014.
5. Decreto de la H.LVIII Legislatura del Estado de México. Gobierno del Estado de México. 3 de mayo de 2013. Disponible en <http://www.edomex.gob.mx/legistelfon/doc/pdf/ley/vig/leyvig191.pdf>. Consultado el 4 de enero de 2015.
6. Ezequiel EL, Linda L, Thomas A. Living wills: Past, Present and Future. Bioethics: Basic writings on the key of ethical questions that surround the major modern biological possibilities and problems. New Jersey: Paulist Press.1993; 86: 224-251.
7. León CF. Las Voluntades Anticipadas: cómo conjugar autonomía y beneficencia. Análisis desde la bioética clínica. Rev Conamed [Internet]. 2008; (13): 26-31. Disponible en [http://www.conamed.gob.mx/publicaciones/pdf/revista\\_jul-sep\\_2008.pdf](http://www.conamed.gob.mx/publicaciones/pdf/revista_jul-sep_2008.pdf). Consultado el 17 de octubre de 2014.
8. Cano VF. Temas humanísticos y jurídicos. México: UNAM; 2005.
9. Ameneiros LE, Carballado GC, Garrido SJ. Los Documentos de Instrucciones Previas y la Planificación Anticipada de las Decisiones Sanitarias. SGM [Internet]; 2011; (72): 121-124.
10. Santos U. Conocimientos y actitudes de los médicos de familia ante el testamento vital. España. 2008: 12-23.
11. Ashby M, Wakefield M, Beilby J. General practitioners' know-ledge and use of living wills. BMJ. 1995; 29(1): 310-330. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1733676>. Consultado el 14 de septiembre de 2014.
12. Stepke LF. Temas actuales en Bioética. Acta Bioética. AB. 2011;17(2): 18-22.



## ORIGINAL

# Metodología de Rediseño Curricular Integrador 1

**Malinowski Nicolas**

nicomalinos@gmail.com

Tema: Transformación educativa a partir de una aplicación curricular del pensamiento complejo y la interdisciplina.

Objeto: Propuesta ilustrada de una metodología para revisión de planes curriculares en la educación superior en Latinoamérica.

Colaboración:

Anita Ríos Rivera, Carlos Loza Cevallos, Tania Guffante Naranjo, Rocío Tenezaca Sánchez, Myriam Murillo Naranjo, Celio García Ramírez, Ana Congacha Aushay y Carmen Montalvo Mera

Para la operacionalización de esta metodología a las carreras de la Universidad Nacional de Chimborazo, Riobamba, Ecuador.

Recibido: 22 de enero de 2015

Aceptado: 05 de septiembre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Metodología,  
rediseño curricular

### Resumen general

Esta propuesta se organiza como tríptico de artículos, que sugerimos considerar en su totalidad y progresividad, pero que también se pueden abordar para fines operativos, como tres bloques independientes.

Se pretende enlistar y explicitar los diferentes pasos de una metodología pensada para apoyar a los diferentes actores de la educación en Latinoamérica (directivos, asesores, docentes, alumnos, entre otros) con el fin de que ellos mismos puedan proponer, desde sus propias necesidades didácticas, una reorganización de las currículas en las cuales están trabajando, con base en una búsqueda de núcleos problemáticos y puentes integradores.

Se trata –desde una mirada que definiríamos como holística, sistémica, relacional... en fin compleja– de facilitar la construcción de vinculaciones interdisciplinarias entre los contenidos (asignaturas, ejes, módulos o bloques, en función del caso considerado) que estructuran una malla curricular actualmente en acción.

Partiendo del acta que las currículas actuales siguen diluyendo la complejidad creciente del mundo contemporáneo en secuencias de naturaleza programática, la intención consiste en compartir un marco posible de operacionalización para la reorganización estratégica de nuestros planes de estudio. Sabemos que, en todo el continente latinoamericano, este tema de la apertura curricular a la complejidad ha generado cantidad de debates, iniciativas en el aula, así como investigaciones de alto calibre; y si no lograremos rendir el homenaje merecido a estos antecedentes, procuramos por lo menos contribuir a esta reflexión internacional mediante la presentación de una metodología que –sin ser una panacea– ha pasado en los últimos siete años por el filtro de diferentes intentos de aplicación en instituciones educativas latinoamericanas.

Desde luego cabe precisar que la metodología detallada aquí se concibe como neutral en cuanto a la naturaleza de los contenidos estudiados. Se trata de una herramienta que, como todas herramientas, sirve para quien sabe usarla; y por lo tanto pretende ser compatible con la variedad y amplitud de las formaciones ofrecidas en los diferentes grados de los sistemas educativos latinoamericanos, desde la educación básica hasta niveles universitarios.

La aplicación de esta metodología se puede así contemplar desde distintas perspectivas:

<sup>1</sup> Estos tres artículos derivan directamente de los libros Malinowski, N. Metodología para un rediseño curricular integrador aplicado a las carreras militares en México, Universidad Chupos de Cuautitlán Izcalli, 2014, y Malinowski, N. (coord), Ríos, A. Guffante, T. Tenezaca, R. Murillo, M. García, C. Congacha, A. Montalvo, C. Metodología de rediseño curricular desde la perspectiva integradora del Plan Nacional para el Buen Vivir, Riobamba: UNACH, 2015.



Revista de  
*Medicina e  
Investigación*



#### KEYWORDS

Methodology,  
curricular redesign

- Primero como un ejercicio de rediseño curricular a nivel institucional, permite ofrecer una alternativa gráfica a los planes educativos, tales como reconocidos por la normatividad vigente; y ayuda a identificar conexiones o articulaciones entre sus diferentes asignaturas, cuando un diseño de tipo más lineal tiende a ocultar estas posibles sinergias internas.
- También se puede utilizar de manera más puntual e individual, como guía didáctica del docente que la quiera aplicar a nivel de un paquete de asignaturas, o de un semestre, con la intención de mejorar su propio desempeño educativo y sus interacciones con los colegas educadores.
- Y de manera directa, facilita para los estudiantes una mejor comprensión de su propia trayectoria de estudios, percibirla no como secuencia de aprendizajes separados, sino como un sistema global en el cual cada habilidad adquirida está en relación con un conjunto coherente de competencias transversales para el desarrollo integral de la persona.

También es importante insistir en el hecho de que este ejercicio de construcción creativa de puentes integradores no pretende en ningún momento poner en tela de juicio el valor ni la pertinencia de los planes curriculares existentes, sino –más modestamente– ofrecer una mirada complementaria. En este trabajo, efectivamente, nos interesaremos en la cuestión de la revisión más que del diseño curricular, considerando las asignaturas, sus objetivos y competencias específicas como dadas por la jerarquía institucional. La propuesta de vinculación disciplinaria que presentaremos a continuación puede entonces perfectamente coexistir con los programas educativos vigentes y considerarse como una ambición adicional para ayudar una implementación más integradora.

Por fin precisemos que estos tres artículos se enfocan voluntariamente en aspectos muy técnicos del rediseño curricular, desde la perspectiva de un pensamiento más complejo, vinculante y estratégico. Por lo tanto, no será nuestro propósito entrar aquí en grandes debates conceptuales, o multiplicar las referencias a una variedad de autores que aportaron seguramente al tema con mucho talento. Más bien nuestra intención consiste en presentar, detallar y ejemplificar una propuesta de metodología para que se pueda aplicar con eficiencia y rapidez en nuestras prácticas de la transformación educativa en el continente de la complejidad. Se trata de llegar a un momento de concreción a partir de temas transversales (vinculación, género, investigación, interculturalidad...) para una operacionalización medible, mediante proyectos integradores que darán el marco de factibilidad de la propuesta.

## Introducción general

*Somos una comunidad de destino planetario. El objetivo ahora es salvar a la humanidad. Para ello urge cambiar nuestros modos de pensar y vivir. Edgar Morin*

Esta investigación se articulará en tres tiempos, que pretenden responder respectivamente al ¿Por qué?, el ¿Qué? y el ¿Cómo? del presente proyecto en rediseño curricular integrador. Sin pretender revolucionar las leyes de la retórica, pensamos que una estructura de este tipo puede tener el mérito de la claridad y la coherencia en su progresividad argumentativa. Subdividiremos por lo tanto nuestra reflexión en tres artículos interrelacionados y con progresividad entre ellos:

- En un primer tiempo, cuestionaremos el estado del arte del diseño curricular en los países latinoamericanos, con la intención de poder identificar posibles formas de acondicionamiento intelectual y carencias operativas; las cuales nacen del triunfo -ya establecido desde décadas en los sistemas educativos- de un tipo de pensamiento lineal y simplificador, que promueve una segmentación especializada de los conocimientos en lugar de propiciar su interfecundación.
- La segunda fase de nuestro trabajo se concentrará en la posibilidad de elaborar una contrapropuesta al abordaje curricular tradicional, desde el pensamiento complejo y la transdisciplina, detallando una serie de pasos sencillos, concebidos para permitir un rediseño integrador de las carreras existentes dentro de márgenes de tiempo relativamente reducidos, o sea reivindicando un enfoque bastante pragmático con el fin de aportar -modestamente pero también con la determinación de siempre- una posible respuesta a problemas particularmente urgentes en la educación hoy en día.
- Finalmente, intentaremos operacionalizar lo anterior mediante la presentación de ejercicios concretos de rediseño curricular, a partir de programas vigentes de la educación superior en México y Ecuador, con el propósito de sugerir tanto la factibilidad de la metodología antes descrita, así como su transversalidad.

### Reivindicación de un enfoque metodológico basado en el pensamiento complejo:

El pensamiento complejo, en los últimos quince años, se ha difundido de manera considerable, en especial en los círculos académicos y aún más en Latinoamérica. Es posible que esta resonancia particular de un pensar complejo para las transformaciones educativas, en América Latina, se deba a una cercanía filosófica, una conexión intelectual, o una sensibilidad convergente, entre la lógica del pensamiento complejo y cierta idiosincrasia compartida en los países de este continente. Pero no será nuestro propósito debatir esta cuestión tan amplia en esta pequeña reflexión.

Tampoco será nuestro propósito volver a describir, uno por uno, los “siete saberes necesarios para la educación del futuro”, ni recapitular las bases conceptuales del pensamiento complejo; considerando que obras anteriores a ésta, asumieron dicho desafío con un talento y una minuciosidad indiscutible (Le Moigne, J-L. (1999): Las epistemologías constructivistas; UNESCO (2004): Manual de iniciación pedagógica al Pensamiento Complejo; Conceição de Almeida, M. (2008): Para comprender la complejidad).

Más bien nuestra intención consiste en presentar, detallar y ejemplificar una propuesta de metodología para el rediseño curricular desde la perspectiva del pensamiento complejo.

*En el libro Los Siete Saberes, que resultó [de una cooperación excepcional entre la UNESCO y el pensador contemporáneo Edgar Morin], no se trata de disertar sobre los contenidos o programas de las distintas disciplinas y currículas existentes, ni tampoco de efectuar un curso magistral y normativo sobre la organización concreta de la enseñanza; sino –de manera más humilde y al mismo tiempo más profunda– de repensar los principios esenciales que permiten una educación adaptada a los grandes retos de nuestra época: Hoy en día, si las sociedades parecen incapaces de tratar los problemas planetarios fundamentales (Medio ambiente, Geopolítica, Derechos humanos...), es porque un déficit de la inteligibilidad aparece claramente en un mundo donde las interdependencias de toda clase aumentan, induciendo un proceso de obsolescencia rápida de nuestros cuadros de pensamiento y conocimientos técnicos, de nuestras instituciones y nuestros métodos de gestión. ¿Podemos entender los problemas globales del planeta, mientras permanezcamos en un conocimiento dividido por disciplinas?*

---

<sup>2</sup> Malinowski, N. (2010): “Prólogo: Renovación curricular con base al pensamiento complejo”, In Morin, E. (dir) & Delgado, C. & Malinowski, N. En la ruta de las reformas fundamentales, Hermosillo: Asociación Internacional para el Pensamiento Complejo, 2010

## Artículo I: ¿Por qué esta necesidad actual de repensar nuestros planes educativos?

*La educación es la “fuerza del futuro” porque es uno de los instrumentos más poderosos para realizar el cambio. [...] Debemos reconsiderar la manera de organizar el conocimiento. Para eso debemos romper las barreras tradicionales entre las disciplinas y concebir cómo conectar lo que hasta ahora se encontraba separado. Debemos reformular nuestras políticas y nuestros programas educativos.*

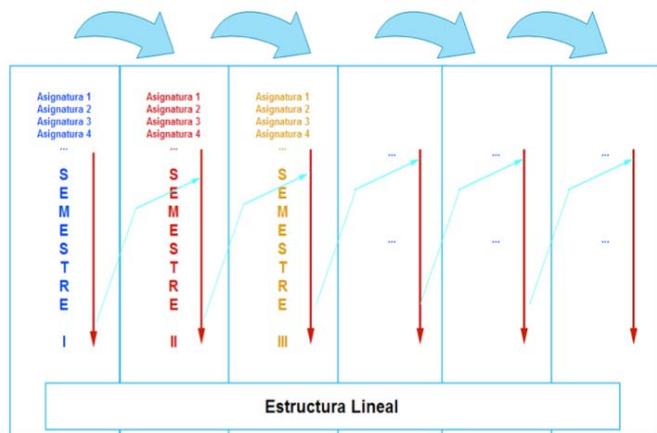
Federico Mayor, Director General de la UNESCO

### I) Génesis de la concepción tradicional en diseño curricular:

*El programa es construido por una secuencia preestablecida de acciones encadenadas y accionadas por un signo o señal. La estrategia se produce durante la acción, modificando, conforme al surgimiento de los acontecimientos o a la recepción de la información, la conducta deseada.*

María Da Conceição de Almeida

Clásicamente, desde la educación primaria hasta los niveles más avanzados, la cuestión de los contenidos educativos se organiza de manera lineal: Cada semestre, cuatrimestre o trimestre representa una columna, y el educando pasa así sucesivamente por dichas etapas, evaluadas por exámenes, desde las primeras asignaturas del tronco común hasta el final de su trayectoria de



especialización.

Gráfico 1. Elaboración propia.

### ¿De dónde viene esta forma tradicional de organizar los contenidos educativos?

Esta forma de concebir y diseñar una currícula no se observa únicamente en los programas de formación superior, sino permea todas las carreras y todos los sistemas educativos en el mundo

occidental moderno.

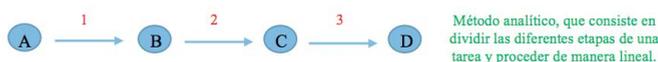
Dos autores, en particular, contribuyeron a imponer este modelo de pensamiento y de adquisición del conocimiento. No pretenderemos presentar su obra de manera exhaustiva, porque esta tarea exigiría una gran inversión en tiempo, y no es el propósito central de esta pequeña secuencia de artículos. Más bien, trataremos de identificar los aspectos centrales de sus aportes que continúan rigiendo la educación moderna, a pesar del paso de los siglos:

**René Descartes (1596-1650)** El padre del método analítico:



Descartes consideraba que, frente a un fenómeno que resulta difícil de entender, lo que debemos hacer es dividirlo por partes pequeñas, y luego estudiar cada una de estas partes de manera separada, para así llegar en un tercer tiempo a entender el problema completo por efecto de recomposición con base al conocimiento de cada parte aislada.

Esta forma de proceder se llama “análisis” o “método analítico” y constituye uno de los pilares sobre los cuales se sigue fundando el diseño curricular en el periodo actual –tanto a nivel básico como secundario y universitario–: Así y de la misma forma como los investigadores tienen que dividir la realidad para mejor entenderla parte por parte (es la definición del método analítico), también los educadores y los alumnos deberían de seguir un planteamiento secuencial, preestablecido, y organizar su experiencia escolar a partir de una segmentación entre los



tiempos y las asignaturas.

Según el método analítico, los pasos que se deben realizar (al igual como en una receta de comida) ya vienen predefinidos y sólo basta con que respetarlos a la letra, sin introducir ninguna dosis de creatividad o inspiración personal, y entonces se logrará

<sup>3</sup> Malinowski, N. “Complejidad y formación policial”, In Del Percio, E. & Malinowski, N. Prejuicio, crimen y castigo, Buenos Aires: Editorial Sudamericana S.A., 2010.

el objetivo deseado.

**Augusto Comte (1798-1857)** *El padre de la ciencia disciplinaria:*



En el marco de este primer artículo, recordaremos en especial que la obra de Comte se encuentra al origen de lo que conocemos hoy en día como la organización del saber en disciplinas separadas.

*“Una disciplina se define totalmente por su objeto positivo y su método de investigación”*

*-Auguste Comte*

O sea que a cada disciplina le toca un objeto de estudio propio, y el hecho de cruzar perspectivas disciplinares para reflexionar acerca de un mismo tema se concibe como fenómeno de contaminación. Sobre esta base, propuso Comte un modelo, llamado árbol de las ciencias positivas, que constituye un intento para enlistar las diferentes disciplinas científicas, y proponer una jerarquización entre ellas según su nivel de rigor formal. El mapa se presenta como un árbol...

- Las raíces serían las matemáticas y la geometría, ciencias concebidas como las más puras de todas.
- El tronco estaría formado por ciencias naturales como la física y la biología.
- Las ramas, partiendo de las más centrales hasta las periféricas, serían las ciencias sociales, como la economía, la historia o la antropología... consideradas como menos sólidas que las ciencias naturales.

La imagen del árbol no es neutral, porque supone un orden de importancia lógico: Si se corta la rama de un árbol, éste podrá sobrevivir, pero si se cortan sus raíces, morirá de forma irremediable. De la misma forma, según los seguidores de Auguste Comte, se supone que la educación será más eficiente si nos formamos cada quien desde una sola disciplina: El economista, por ejemplo, se debe formar únicamente en las técnicas económicas, y no invadir la sociología; igualmente al militar le toca formarse nada más en el manejo de técnicas militares, y no preocuparse por cuestiones éticas, jurídicas o históricas...

**Pensar las currículas no es sólo una técnica, sino una forma de concebir el aprendizaje:**

Esta forma de pensar, analítica (es decir que lo segmenta todo considerando que así la realidad se volverá más fácil de entender) y disciplinaria (es decir que las disciplinas no se deben de cruzar, y cada quien se queda en su trinchera) ya tiene muchos siglos de existencia, pero sigue siendo muy poderosa porque ha permeado en todos los sistemas educativos, en el mundo, hasta convertirse en un modelo dominante e incuestionable.

Eso nos invita a decir que el hecho de reflexionar sobre el diseño,

la implementación y la evaluación de programas curriculares, no es únicamente una cuestión práctica o metodológica, sino también traduce cierta forma de ver el mundo y la construcción de conocimientos.

Hoy en día entonces, cuando el docente imparte una clase, cuando el médico realiza un diagnóstico, cuando el político decide de una perspectiva, o cuando el abogado defiende a un cliente... todos nosotros estamos, pero sin darnos cuenta, aplicando determinada forma de pensar, y sin darnos cuenta tampoco de que pueden existir otras.

Esta forma clásica de pensar y organizar la educación se revela en muchos aspectos bastante programática: Un programa en efecto se puede definir como una “secuencia pre-establecida de acciones”, y funcionará de maravilla para ciertos tipos de situaciones. Por ejemplo, aprender la reparación de una laptop a partir del conocimiento de sus componentes, no se puede llevar de otra forma sino programática, porque se trata de seguir a la letra una serie de pasos ya conocidos, y hacerlo con rigor y constancia. Para descomponer y recomponer el mismo modelo de laptop, se procede igual hoy en día como se hacía cinco años atrás, porque se trata de aplicar determinado proceso de acción, y eso no se modifica.

Así, pensar y actuar con base en programas, o sea de forma secuencial y lineal, presenta muchas ventajas:

- 1) Su primera ventaja es la facilidad de aplicación, porque una vez que conocemos los pasos a seguir, nada más se trata de repetirlos con exactitud.
- 2) Su segunda ventaja es la facilidad de transmisión, porque los pasos a seguir se pueden enlistar y enseñar uno después del otro, sin necesitar más que la memoria para recordarlos y la disciplina para aplicarlos.

Por eso la Educación requiere mucho de un pensar programático: No importa cuál sea la identidad de mi profesor, las ecuaciones, reglas y fórmulas siempre funcionarán igual. Pero esta forma de pensar no se puede aplicar en todo, y veremos más adelante que, según el tipo de situaciones, puede surgir la necesidad de cruzar lo lineal, o programático con una forma de pensar más compleja o estratégica.

## II) El modelo “sistemático” de Ralph Tyler y Hilda Taba:

*Ante [los] cambios de paradigma, donde emergen diversas realidades, nuevas disciplinas, ciencias y tecnologías, el diseño tradicional de las currículas, los programas y planes de estudio, generalmente lineales, secuenciales y con contenidos separados y desconectados, deben ser totalmente repensados.*

*Eleonora Badilla Saxe*

Resultaría ambicioso resumir aquí la contribución de los diferentes autores que, filosófica y metodológicamente, formalizaron el modelo de diseño curricular, analítico y disciplinario, en el cual todos nos hemos formado en las últimas décadas. Sin embargo, podemos rendir un homenaje a la figura de Ralph Tyler, quien fue el primero, a partir de los años 1940, en proponer una sistematización en las etapas de diseño y planificación curricular. Coordinó con Hilda Taba la encuesta curricular más importante que se haya realizado en Estados Unidos: El Estudio de los Ocho Años (1933-1941, bajo los auspicios de la Asociación de Educación Progresiva), donde plantean una concepción del trabajo curricular que ha recibido los calificativos de “sistemática”, o “conductista”, pero que nosotros identificaremos como “programática”, después de los desarrollos del subcapítulo anterior.

El punto de partida de Tyler consiste en seleccionar

cuatro niveles de fuentes, con las cuales el investigador debe asegurarse de una impregnación adecuada, porque sus características predeterminarán en muchos aspectos los resultados obtenibles en términos de diseño curricular:

- Los estudiantes
- El modelo educativo de la institución educativa
- La sociedad en la cual está inmersa la institución
- Los requisitos del contenido educativo

Sobre esta base, el elemento central de la contribución de Tyler y Taba consiste en enfocar toda la metodología hacia la noción de objetivo: Si las “metas” de un programa educativo representan sus ideales, valores que merecen ser defendidas, los “objetivos” por su parte se pueden considerar como “sub-metas”, niveles intermedios para llegar a las metas, lo importante siendo que estos objetivos puedan ser evaluados mediante indicadores matemáticos. Para este fin (poder evaluar de manera cuantitativa el crecimiento de los estudiantes en relación con los objetivos planteados), estos objetivos deben de ser de tipo conductual, es decir, apoyarse sobre situaciones concretas que permitan a los aprendices expresar la conducta, o el comportamiento relacionado con los objetivos previamente enlistados. Así, cada uno de ellos puede medirse a partir de resultados tangibles, y por lo tanto expresarse de manera matemática, lo cual permitiría evaluar a los estudiantes, entre ellos, de una manera –supuestamente– objetiva ya que cifrada.

Siguiendo esta misma aspiración transversal a la sistematización y el control cuantitativo, la evaluación curricular se realizará, según Tyler, a partir de una secuencia preestablecida de pasos inamovibles:

1. Comenzar con los objetivos conductuales que han sido previamente determinados. Estos objetivos deben especificar tanto el contenido del aprendizaje como la conducta del estudiante que se espera.
2. Identificar las situaciones que brindan a los estudiantes la oportunidad de expresar el comportamiento señalado en el objetivo y que provoque el aumento de ese comportamiento.
3. Seleccionar, modificar o construir evaluaciones viables, instrumentos que permitan revisar si estos son objetivos, confiables y válidos.
4. Usar estos instrumentos para obtener información sumativa y resultados valorizados.
5. Compare los resultados obtenidos de los diversos instrumentos, de forma regular, con el fin de estimar la cantidad de cambios que se hicieron.
6. Analice los resultados para determinar las fortalezas y necesidades del currículo e identificar para posibles explicaciones acerca de las razones para ese particular patrón de fortalezas y necesidades.
7. Use los resultados para proceder a las modificaciones necesarias en el currículo. (Tyler, 1941) .

Desde la perspectiva de la presente investigación, podemos considerar este modelo como bastante programático, pues inicia con los objetivos conductuales, y sobre esta base desarrolla una serie de instrumentos e indicadores que se aplicarán invariablemente, sin importar la naturaleza de los contenidos curriculares o el nivel de desempeño educativo. Posiblemente corresponda en este sentido a las preocupaciones y necesidades de un paradigma lineal, reduccionista, donde todo debía ser medible para fingir la cientificidad.

### **El nacer de una profunda ambigüedad conceptual: La noción de “competencia”**

El modelo de Hilda Taba (1962) es muy parecido en la medida en la cual se concibe como intento de profundización de la obra de Tyler. Coincide con él en la definición del propio currículum como “plan o guía de la experiencia escolar”, con la salvedad de que profundiza la necesidad de elaborar los programas escolares, con base en las propias exigencias de la sociedad y la cultura en la cual se inserta la institución educativa considerada: Define los objetivos en relación a un diagnóstico de necesidades sociales, las cuales tendrán a definirse preferentemente como “competencias” a partir de los años 1990, bajo la influencia de organismos internacionales como la Organización de las Naciones Unidas, el Banco Mundial o la Oficina Internacional del Trabajo.

Desde luego una pregunta obligada sería: *¿Quién define estas necesidades sociales?, ¿Alguna autoridad escolar, una clase social?* Hilda Taba no lo especifica...

De ahí nace, históricamente en las ciencias de la educación, cierta dificultad para producir una definición unívoca de la noción de “competencia”. Frecuentemente, la competencia se entiende como subparte específica del listado de destrezas necesarias para involucrarse con éxito en determinada área profesional: Así como lo recuerdan Gerson Erazo, Sonia Tobar y Zeneyda Ceballos (2008), el tema de las competencias empieza a convertirse en elemento central de los debates sobre transformación educativa a partir de la Conferencia Mundial sobre la “Educación para Todos” celebrada en Jontiem (Tailandia) en el año 1990 y promovida por el Programa de las Naciones Unidas (PNUD), la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y el Banco Mundial (BM). En el marco de dicha conferencia, se reafirmó para todas personas el derecho a la educación, por lo menos en el nivel básico; y se reconoció que la disponibilidad de información científica permite en la persona humana el desarrollo de sus competencias para vivir, trabajar con dignidad y mejorar la calidad de vida.

En ciencias de la educación, el término “perfil” se utiliza así para identificar y comparar las competencias de los jóvenes que entran (inputs) y salen (outputs) de un sistema educativo. Se trata de caracterizar un conjunto de conocimientos y experiencias indispensables para poder atestar en la vida real de una formación concreta. Generalmente, estas aptitudes –o “competencias”– se refieren a un listado de ámbitos profesionales en los cuales se supone que los egresados podrán desarrollarse, incluyendo una definición más o menos precisa, detallada, específica, de tareas potenciales que realizar. La cuestión curricular se vuelve central entonces, y ha sido con razón el polo de cantidad de debates y definiciones alternativas en los últimos años.

Dice así la Oficina Internacional del Trabajo:  
Las normas de competencia representan un marco referencial sumamente útil para el diseño de políticas de desarrollo de los recursos humanos de una nación, de una localidad, de una empresa. Su calidad de descriptores densos del acuerdo celebrado entre los actores del mundo del trabajo acerca de los desempeños competentes esperados de cada rol profesional, requiere que se realice una interpretación adecuada por parte de quienes las leen con interés en transponerlas a los instrumentos de evaluación de las competencias que detenta un individuo, o a la formulación de currículas formativas (Catalano et al. 2004: 53).

Pero si nos orientamos por el lado de la OCDE, de inmediato la definición se vuelve diferente:

Las sociedades actuales demandan que los individuos

<sup>4</sup> [http://issuu.com/hirambendfeldt/docs/medicion\\_y\\_evaluacion.docx](http://issuu.com/hirambendfeldt/docs/medicion_y_evaluacion.docx)

se enfrenten a la complejidad de muchas áreas de sus vidas. ¿Qué implican estas demandas para las competencias clave que los individuos necesitan adquirir? [...] Una competencia es más que conocimientos y destrezas. Involucra la habilidad de enfrentar demandas complejas, apoyándose en y movilizando recursos psicosociales (incluyendo destrezas y actitudes) en un contexto en particular. Por ejemplo, la habilidad de comunicarse efectivamente es una competencia que se puede apoyar en el conocimiento de un individuo del lenguaje, destrezas prácticas en tecnología e información y actitudes con las personas que se comunica (OCDE 2004: 3).

Dicha ambigüedad nos obliga entonces a aclarar cómo, desde el enfoque de la complejidad, nos proponemos entender esta noción de competencias para una operacionalización educativa de la interdisciplina. No pretendemos negar en este sentido que los sistemas educativos, en todos niveles, compartan una finalidad que es la adquisición de destrezas y habilidades nuevas de parte de sus alumnos, para preparar su desempeño o sea en la vida laboral, ciudadana o familiar. ¿Pero cómo definir dichas competencias? Asumimos, como aterrizaje lógico de los desarrollos en el subcapítulo anterior, que la definición clásica de las competencias, diluida completamente en la posibilidad de alguna traducción en la esfera profesional, se revela congruente con una concepción cartesiano-positivista del conocimiento, en especial el planteamiento metodológico del análisis, lo cual va suponiendo que la mejor forma de intervenir en la realidad es adoptando una división del trabajo.

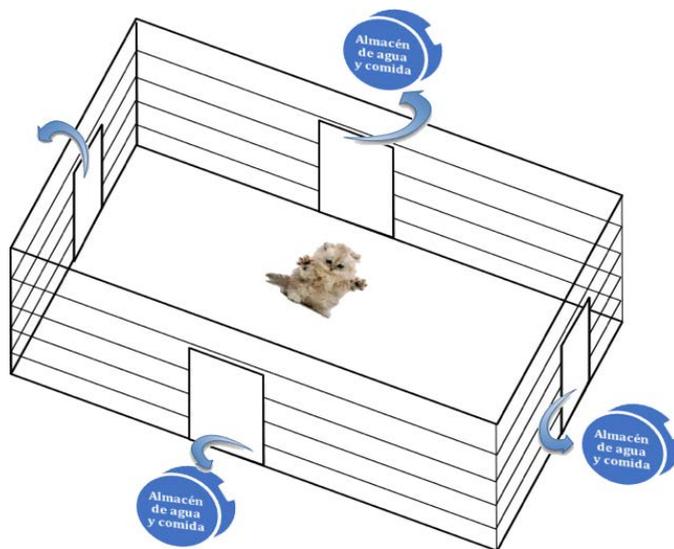
### III) Los autismos de esta concepción tradicional:

*Pensar como un dinosaurio puede llevar a la extinción.  
Karl Albrecht*

El principal defecto de un pensamiento programático (favorecido por una educación de tipo conductual heredada de los planteamientos de Ralph Tyler e Hilda Taba) es que no permite razonar en términos de problemas globales: Está muy bien concebido para la resolución de problemas simples; pero encuentra sus límites en cuanto se trata de actuar en la complejidad, la cual supone situaciones que escapan al monopolio de una sola disciplina.

### Tomar conciencia de nuestros propios acondicionamientos intelectuales:

Una experiencia, realizada en 1981 en la Universidad de Georgetown, Estados Unidos, permite ilustrar lo anterior: Tres científicos (Rauschecker, Singer y Freeman) decidieron reunir a un grupo de gatitos, recién nacidos, en una gran caja de madera de aproximadamente un metro cúbico, con las paredes internas



pintadas con una sucesión de líneas horizontales.

**Gráfico 2.** Elaboración propia. Basado en la fuente: Malinowski, N. Pensamiento complejo, Libro de texto para estudiantes de preparatoria, Editorial Pearson, México, 2013.

Estas líneas indicaban la ubicación de pequeñas puertas a través de las cuales los animales podían pasar la cabeza para acceder así a reservas de comida y de agua.

Después de algunos meses pasados en esta caja, los científicos decidieron sacar a los gatitos de este espacio para colocarlos en otro, absolutamente igual en sus dimensiones y también el sistema de puertas, pero esta vez con la diferencia de que ya no eran líneas horizontales, sino verticales. ¿Qué pasó entonces?

Todos los gatitos murieron, incapaces de ubicarse en la nueva caja y de encontrar estas puertitas a través de las cuales se habían alimentado durante toda su vida...

En este caso, todo pasa como *si su cerebro hubiese sido programado* para percibir la realidad de cierta forma, y frente a un cambio mínimo no pudieron adaptarse para actuar dentro de esta nueva realidad.

En adelante la pregunta que nos movilizará será de saber si no compartimos también –nosotros seres humanos, acostumbrados desde la infancia a pensar de una forma secuencial y disciplinaria– algunos de los autismos de los cuales fueron víctimas estos pobres gatitos.

### En el mundo moderno, se han multiplicado las situaciones de tipo complejas:

Todos lo sabemos, nuestro mundo moderno se caracteriza por una hiper-aceleración de las dinámicas económicas, políticas, sociales, tecnológicas, culturales, militares... a nivel planetario y como nunca antes en la historia humana. Hoy en día, una gran parte de los problemas que debemos enfrentar en la vida ya no se pueden reducir a los pasos preestablecidos de un programa, porque rebasan las fronteras de una sola disciplina. Por esta razón decimos que estas situaciones son de tipo complejas.

La palabra “complejidad” viene del latín *complexus*, que significa “entrelazado”. Es una palabra que se usaba durante la Antigüedad para describir las fibras de textil que se tejen entre ellas para formar una pieza de ropa. De tal manera que si un problema de tipo simple se puede solucionar siguiendo un número finito de etapas, en un cierto lapso de tiempo (es decir, utilizando un programa); a cambio un problema de naturaleza compleja requiere una aptitud diferente para cruzar las dimensiones y

tratar de entender la situación en su globalidad, como tejido de factores múltiples.

Desde esta perspectiva, enfrentar situaciones complejas exige de nosotros mayor aptitud de pensamiento estratégico, lo cual implica aprender a manejar elementos aleatorios, el azar, la incertidumbre, también la capacidad de innovar y aprender de nuestros errores.

*“Cuando nosotros nos sentamos al volante de nuestro coche, una parte de nuestra conducta está programada. Si surge un embotellamiento inesperado, hace falta decidir si hay que cambiar el itinerario o no, si hay que violar el código: hace falta hacer uso de estrategias.”*

*Edgar Morin, In Introducción al Pensamiento Complejo, 1990.*

Tomemos un caso de ilustración, con el fin de mejor aterrizar la necesaria articulación entre lo programático y lo estratégico: Hemos visto, por ejemplo, que ciertos contenidos se pueden enseñar de manera programática, y esta forma de proceder será más eficiente que cualquier otra. Aprender a usar y aplicar con pertinencia un teorema matemático, por ejemplo, se tiene que aprender de forma programática, porque no importa tanto aquí las aptitudes de creatividad, sino el rigor y la constancia en la repetición de los pasos conocidos.

Pero otras asignaturas, que pueden estar incluidas en un mismo plan de estudio, requerirán por su propia naturaleza una manera diferente de impartir los contenidos. Si consideramos por ejemplo la asignatura “Bio-remediación de aguas residuales”, su propósito consiste en ser capaz de analizar un espacio físico para mejor evaluar los procesos de contaminación y descontaminación del agua. Naturalmente estos contenidos incluyen una dimensión programática, que puede ser resumida en un manual de procedimiento oficial, pero también suponen cierto grado de flexibilidad estratégica, porque la forma de reflexionar acerca del proceso de bio-remediación, en un ambiente costero no será la misma que en uno montañoso o urbano. Las competencias que se esperan en este caso del profesional eficiente implican ser capaz de identificar las características múltiples de un terreno particular, para aportar una solución en términos de descontaminación, la cual será siempre una solución de tipo creativa, porque ningún terreno es igual a otro.

Así, los problemas que enfrentamos en nuestras vidas alternan siempre entre situaciones simples y situaciones complejas, lo cual dificulta nuestro actuar, ya que ambos tipos de situaciones requieren perspectivas distintas para solucionarse con eficacia. Estudiar el sistema de electricidad de una habitación, por ejemplo, no necesita más que un planteamiento de tipo lineal, que aquí funcionará de maravilla para prender la luz o usar los distintos aparatos del hogar. Pero participar en una competición deportiva, fundar una familia... son desafíos sumamente complejos. Todo el reto consiste entonces en ser capaz de identificar, con la mayor precisión posible, las características de cada obstáculo que tratamos de superar, para saber cuándo podemos actuar mediante el uso de programas prediseñados, y cuándo debemos abrirnos a un pensamiento más estratégico, lo cual implica aptitudes de **flexibilidad y creatividad al mismo**

**tiempo.**

#### **IV) El continente de las emergencias educativas del siglo XXI:**

*Para desarrollarse un niño necesita de la dedicación sacrificada e irracional de uno o más adultos que le cuiden y compartan su vida con él. Tiene que haber alguien que esté loco por él.*

*-Uriel Bonfrenbrenner*

El pequeño estado del arte dibujado hasta ahora, respecto a la norma dominante de diseño curricular en el mundo actual, resultará un tanto amarga para el investigador, el educador, el ciudadano... que se atreve al desafío intelectual de la complejidad. Se impone en efecto el acta de que, bajo la influencia filosófica de pensadores como Comte y Descartes, y la influencia metodológica de autores como Tyler y Taba, la forma rutinaria de concebir y organizar las currículas está drásticamente marcada por la linealidad y la simplificación, lo cual tiende a obstaculizar, generación estudiantil tras generación, el pleno desarrollo de las aptitudes de creatividad que son inherentes en todo ser humano.

Sobre todo, esta realidad se revela tanto más paradójica en el contexto de Latinoamérica, cuanto que estos países comparten, en la actualidad, una increíble efervescencia de investigaciones y proyectos para una transformación profunda de la educación, desde la perspectiva de un pensamiento complejo y transdisciplinario.

Podemos citar los casos del Colegio de Bachilleres del Estado de Sinaloa, en México, que sistematizó en 2013 una formación propedéutica al pensamiento complejo para todos los estudiantes de preparatoria del Estado; también la existencia de distinguidas redes de investigación como el Instituto Matríztico, en Chile, o el GRECOM, en Brasil. La contraparte natural de esta nutrida riqueza emprendedora es el riesgo de abrir paralelamente la puerta a posibles juegos de charlatanería organizacional (motivados a menudo por el horizonte mercantil), susceptibles de conferir a sus líderes una visibilidad a bajo costo en los círculos académicos, pero con consecuencias destructivas para la credibilidad científica de las teorías contempladas.

Sin embargo, lo sabemos, es difícil romper paradigmas, y estos esfuerzos –por tan extraordinarios que sean cuando se construyen con rigor y progresividad– no han logrado hasta el momento propiciar una verdadera bifurcación de los sistemas educativos latinoamericanos. Estas iniciativas, en su mayoría, siguen efectivamente careciendo de vinculación y conexiones entre ellas para poder impulsar verdaderas sinergias y favorecer por lo tanto la construcción de antecedentes sólidos en cuanto a una transformación profunda de la educación en Latinoamérica.

Desde esta óptica, la intención del presente trabajo – que se origina en el deseo de una operacionalización minuciosa del pensamiento complejo y la transdisciplina en la reflexión curricular– se revela inseparable del contexto actual de reformas múltiples en los países de Latinoamérica, como por ejemplo, el “Plan Nacional para el Buen Vivir” en la República Ecuatoriana, o la inclusión del libro Los Siete Saberes Necesarios para la Educación del Futuro en los programas de formación de formadores del Estado de México, en la República Mexicana.

Queremos reafirmar en este instante que el resultado de la presente investigación se concibe como absolutamente neutral a nivel político, no pretende defender a ningún personaje o partido, y escapa –mediante su aspiración científica– a toda posibilidad de recuperación. Paralelamente hemos percibido, en varios de los planteamientos de estas reformas contemporáneas, una ambición y conexión con la epistemología de la complejidad, que solo podía despertar nuestra curiosidad y motivarnos a emprender una renovación curricular en las huellas intelectuales de un autor como Edgar Morin:

<sup>5</sup> Malinowski, N. “Hacia una estrategia de investigación pluridimensional”, In Velasco, J-M. (dir), Correa, A. Malinowski, N. Mora, D. Rodríguez, L. & Sotolongo, P. Investigación científica. Un encuentro con el paradigma de la complejidad, La Paz: Instituto Internacional de Integración, Convenio Andrés Bello, 2009.

La enseñanza debe ayudar a la mente a emplear sus aptitudes naturales para situar los objetos en sus contextos, sus complejos, sus conjuntos. Debe oponerse a la tendencia a contentarse con un punto de vista o una verdad parcial. Debe promover un conocimiento analítico y sintético a la vez, que ligue las partes con el todo y el todo con las partes. Debe enseñar los métodos que permitan captar las relaciones mutuas, las influencias recíprocas, las inter-retro-acciones. Jamás accederemos, claro está, a un conocimiento total: el todo del universo siempre será inaccesible. Pero debemos aspirar, por lo menos, a un conocimiento multidimensional. Finalmente, el conocimiento del conocimiento requiere practicar constantemente la reflexividad, es decir, el autoexamen que comporta eventualmente la autocrítica, para pensar el propio pensamiento, lo cual también implica pensarse uno mismo en las condiciones históricas, culturales y sociales de la propia existencia.<sup>6</sup>

La proyección es loable, pero topa de entrada contra un obstáculo gigante, o sea la falta de antecedentes empíricos, sistematizados, para guiarnos hacia una transformación educativa desde una perspectiva integradora. El discurso de la complejidad –como propuesta paradigmática alternativa que empezó a establecerse a partir de los años 1970 y la publicación, por Edgar Morin, del primer tomo de su hexalogía *El Método*– tiene indudablemente raíces prestigiosas que se articulan con las propias evoluciones científico-técnicas del siglo XX<sup>7</sup>, pero se encuentra en pañales todavía si comparamos con el “contrato epistemológico y social cartesiano-positivista” (Le Moigne, 1999), cuya institucionalización inició desde el siglo XVII. Esta relativa juventud representa una oportunidad fuerte para la innovación intelectual, y al mismo tiempo un riesgo cuando el afán de novedad se cruza con la imprecisión conceptual, o peor, el apetito comercial; el propósito de estos artículos siendo de mostrar que, desde la práctica curricular, pensamiento complejo

no significa planteamiento confuso...

Recordémoslo, nuestra intención consiste aquí en proponer una metodología muy operativa, relativamente fácil de aplicar, que ha pasado en los últimos cinco años por el filtro de múltiples revisiones (Universidad Nacional de Chimborazo, en Ecuador; Secretaría Federal de Seguridad Pública, Universidad del Ejército y la Fuerza Aérea, Universidad Autónoma del Estado de México, en México), y consideramos que puede aportar una vía de concreción potencial para quienes (educadores, directivos, asesores, estudiantes...) desean asumir el reto de una operacionalización educativa del pensamiento complejo en los sistemas latinoamericanos. Por eso, debemos conservar en mente que la propuesta detallada aquí pretende ser compatible con las diferentes normatividades nacionales y provinciales de los diferentes países del continente: Se puede concebir como ejercicio colectivo de rediseño efectivo, o también como guía más puntual, a nivel de un paquete de asignaturas, o de un semestre, o igualmente como guion operativo del asesor externo, siempre de forma totalmente complementaria con el diseño oficial y acreditado de la carrera contemplada.

### V) Niveles de concreción curricular - Hacer visible lo oculto:

*El discurso pedagógico actúa como un dispositivo para la articulación e integración de las distintas etapas (macro, meso y micro), a partir de prácticas de auto-reflexión, auto-referencia y auto-regulación permanente.*

*Elizabeth Larrea de Granados*

En nuestro proceso de acercamiento progresivo hacia la definición de un camino metodológico lo más concreto posible en rediseño curricular integrador –lo cual expondremos en el artículo antes de ejemplificar la cuestión en un tercer tiempo–, cabe indicar en este momento que la propuesta de esta investigación se concibe también como una forma de mejor conyugar tanto los tres niveles de concreción curricular (el nivel “micro-curricular”, el nivel “meso-curricular” y el “macro-curricular”) como la dimensión de currícula oculta que siempre acompaña la concreción de cualquier plan de estudio.

Nos organizaremos efectivamente en torno a un vaivén constante entre estos tres niveles de concreción, sin privilegiar ninguno, sino con intención de pertinencia social, política y económica.

Para efecto de claridad y operatividad para el lector, proponemos a continuación los documentos de referencia que materializan cada uno de estos tres niveles de concreción curricular.

**MACRO-CURRÍCULO** Se refiere a los lineamientos del contexto nacional, en el que se establece y formulan las políticas públicas en materia educativa, y que dan origen al Modelo educativo-pedagógico institucional.

#### **INSUMOS: ¿Qué documentos se van a utilizar?**

- 1) Objetivos del Milenio de las Naciones Unidas (2000)
- 2) Documento “Modelo Educativo-Pedagógico” de la institución considerada.

#### **PRODUCTOS: ¿Qué documentos se van a producir?**

- 1) Modelación de los ejes estructurantes del Modelo Educativo.

**MESO-CURRÍCULO** Se refiere al contexto intermedio e institucional y son los referentes teórico-prácticos que sustentan la profesión con abordajes disciplinares de carácter inter y transdisciplinar, que se articulan en campos de estudio y actuación de la ciencia, tecnología e innovación. Cada institución en función

<sup>6</sup> Morin, E. La vía, para el futuro de la humanidad, Paris: Le Seuil, 2011, p 152.

<sup>7</sup> Malinowski, N. (2009): “Hacia una estrategia de investigación pluridimensional”, In J-M. Velasco (dir), A. Correa, N. Malinowski, D. Mora, L. Rodríguez & P. Sotolongo. Investigación científica. Un encuentro con el paradigma de la complejidad, Instituto Internacional de Integración, Convenio Andrés Bello, La Paz, Colombia, 2009, p 37: “Si el acta de la complejidad tiene antecedentes antiguos, tales Blaise Pascal en su intuición del razonamiento dialógico, o Leonardo Da Vinci con ésta formidable apertura pluridisciplinar suya; su toma en cuenta por la ciencia surgió más recientemente, a lo largo del siglo XX, a partir de los fracasos repetidos del modelo científico dominante para explicar y comprender una realidad cambiante. En nuestro mundo globalizado, en particular, las dinámicas socio-culturales, económicas, tecnológicas y políticas se aceleraron como nunca antes, exigiendo de manera urgente nuevas aptitudes de comprensión, más globales, más integradoras, para poder enfrentar estos retos inéditos de manera eficiente y sostenible. De la misma manera en las ciencias naturales, los trabajos de Henri Poincaré (geometría fractal), Ilya Prigogine (teoría de las estructuras disipativas) o Henri Atlan (estudio de una relación dialógica orden-desorden-organización en el mundo físico, biológico y humano) contribuyeron a marcar una ruptura fundamental con el ideal moderno de una ciencia cartesiano-positivista, introduciendo por primera vez las nociones complejas de desorden y de auto-organización.”

de su nivel de formación adecuada y orienta la organización de aprendizajes y estructura curricular en la formación del perfil del ciudadano requerido.

#### **INSUMOS: ¿Qué documentos se van a utilizar?**

- 1) Documento "Visión-Misión" de la carrera existente.
- 2) Documento "Perfil de Egreso" de la carrera existente, definiendo una secuencia de competencias generales y específicas.
- 3) Documento "Objetivos" de la carrera existente.

#### **PRODUCTOS: ¿Qué documentos se van a producir?**

- 1) Identificación de carencias y/o redundancias en términos de asignaturas y contenidos, para ayudar en la revisión de la malla curricular existente.
- 2) Matriz de reintegración curricular, definiendo los puentes integradores y su conexión con un abanico de asignaturas del plan curricular considerado.
- 3) Propuesta de representación gráfica de la currícula reestructurada con sentido integrador.
- 4) Tabla de planeación didáctica presentando las meta-competencias del plan de estudio considerado, así como indicaciones pertinentes acerca de la posibilidad de prolongar estas meta-competencias en cátedras integradoras para la investigación e vinculación social.

**MICRO-CURRÍCULO** Es el nivel de pre-concreción didáctica del plan de estudio, incluyendo el detalle operativo de la malla curricular y sus características propias.

#### **INSUMOS: ¿Qué documentos se van a utilizar?**

- 1) Malla curricular vigente (créditos, horas, contenidos, co-requisitos, pre-requisitos)

#### **PRODUCTOS: ¿Qué documentos se van a producir?**

- 1) Listado de actividades integradoras (Tabla de planeación didáctica)

Partiremos así, en una primera etapa, del nivel macro-curricular para producir una modelación de los ejes estructurantes del Modelo Educativo institucional. Pasaremos, en una segunda etapa, al nivel micro para construir, intersubjetivamente, un listado analítico de derivaciones conceptuales, o pre-núcleos básicos a partir del listado de asignaturas del plan de estudio considerado. Transitaremos luego al nivel meso-curricular mediante la herramienta de los puentes integradores, lo cual nos ayudará a regresar finalmente en los niveles macro (con la propuesta de representación gráfica de la carrera rediseñada) y micro (a través de una tabla conclusiva de nueva planeación didáctica).

#### **La importancia de tomar en cuenta las dimensiones "ocultas" de una currícula:**

Existe un cuarto nivel de realidad curricular que también nos importa integrar y poner a la luz en el marco de nuestra

metodología inclusiva: Se trata del nivel de "currículo oculto"<sup>6</sup>.

*"El currículo oculto consiste en aquellas cosas que los alumnos aprenden a través de la experiencia de acudir a la escuela más allá de los objetivos educacionales de dichas instituciones."*

*Michael Haralambos & Martin Holborn, In Sociología: Temas y Perspectivas, 1991.*

La educación, como proceso altamente complejo (por la variedad y amplitud de dimensiones estrechamente relacionadas), y como tal no se diluye por completo en las modalidades de transmisión de un discurso didáctico, con contenidos propios y formatos de evaluación.

En toda carrera, conviven así una dimensión formal, oficial, y otra más implícita, informal, por lo tanto más difícil de evaluar, cuando ambas dimensiones son, en realidad, igualmente importantes para la formación integral del individuo.

Pretendemos, en el marco de nuestra metodología, propiciar dicha reintegración (que consiste en hacer más visible lo que se encontraba oculto hasta ahora) con deseo de **creatividad y emprendimiento didáctico:**

a) La **creatividad** es una aptitud natural del ser humano que se desarrolla en el hemisferio derecho de nuestro cerebro, a lo largo de la vida. Se distingue del pensamiento lineal por su carácter no secuencial y pluridisciplinario, o sea que usará una pluralidad de técnicas para encontrar soluciones pertinentes a una dificultad o un problema.

*"La creatividad se refiere a las aptitudes que son características de los individuos creadores, como la fluidez, la flexibilidad, la originalidad y el pensamiento divergente".*

*Joy Paul Guilford, In The Nature of Human Intelligence, 1967.*

La creatividad implica a menudo una aptitud para cruzar dimensiones de la realidad, y permite así identificar soluciones posibles que no se podrían conseguir desde un planteamiento lineal. En este sentido, un componente decisivo de la creatividad se puede identificar a través de una actitud emprendedora.

b) **Emprender** significa enfrentar una situación, actuar y llevar a cabo un proyecto. Aunque el lenguaje cotidiano se enfoca de manera exclusiva en la dimensión de emprendimiento empresarial, el emprendimiento en realidad no se limita a la sola gestión y creación de empresas, sino corresponde generalmente a una manera de ser, vector de dinámicas especiales de identificación: Emprender a aceptar riesgos, proyectarse y construir el futuro.

El emprendimiento es entonces una actitud, que se podría resumir por la declaración:

**« YO CREO »**

• **Creer** en la posibilidad de llevar a cabo un proyecto y aceptar sus riesgos inherentes.

<sup>6</sup> Malinowski, N. Pensamiento complejo, Libro de texto para estudiantes de preparatoria, Editorial Pearson, México, 2013, p 63: "A veces incluso, el aprendiz no se da cuenta de que está adquiriendo aptitudes nuevas. Hasta el siglo XVII, una gran mayoría de los saberes adquiridos por la humanidad pertenecen a esta segunda categoría [saberes informales]; y la obra de un pensador como Descartes se puede precisamente entender como reacción en contra de esta informalidad, considerada como falta de método".

• **Crear** las acciones necesarias para transformarlo en realidad.

Internacional de Integración, Convenio Andrés Bello, 2009.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Catalano, A, Avolio de Cols, S, Sladogna, M. Diseño curricular basado en competencias, Red internacional OIT-BID-CINTERFOR, 2004.
2. Comte, A. Discurso sobre el Espíritu Positivo, Paris: PUF, 1828.
3. Conceição de Almeida, M. Para comprender la complejidad, Hermosillo, MMREM: 2008.
4. Descartes, R. Discurso del método, Barcelona: Fama, 1953.
5. Erazo, G. Tobar, S. & Ceballos, Z. "Diseño curricular, competencias y proyecto pedagógico", In Compilación para el 88 cumpleaños del profesor Edgar Morin, Hermosillo: MMREM, 2008.
6. Guilford, J-P. The nature of human intelligence, New York: McGraw-Hill, 1967.
7. Haralambos, M. Holborn, M. Sociología: Temas y Perspectivas, Collins: 1991.
8. Le Moigne, J-L. Las epistemologías constructivistas, Paris: QSJ, 1999.
9. Malinowski, N. "Complejidad y formación policial", In Del Percio, E. & Malinowski, N Prejuicio, crimen y castigo, Buenos Aires: Editorial Sudamericana S.A., 2010.
10. Malinowski, N. (coord), Ríos, A. Guffante, T. Tenezaca, R. Murillo, M. García, C. Congacha, A. Montalvo, C. Metodología de rediseño curricular desde la perspectiva integradora del Plan Nacional para el Buen Vivir, Riobamba: UNACH, 2015.
11. Malinowski, N. Metodología para un rediseño curricular integrador aplicado a las carreras militares en México, Universidad Chupos de Cuautitlán Izcalli, 2014.
12. Malinowski, N. Pensamiento complejo, Libro de texto para estudiantes de preparatoria, México: Editorial Pearson, 2013.
13. Morin, E. (dir) & Delgado, C. & Malinowski, N. En la ruta de las reformas fundamentales, Hermosillo: MMREM, 2010.
14. Morin, E. Introducción al pensamiento complejo, Paris: Le Seuil: 1990.
15. Morin, E. La vía, para el futuro de la humanidad, Paris: Le Seuil, 2011.
16. OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico). La definición y selección de competencias claves, Resumen ejecutivo preparado por la OCDE, y traducido con fondos de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), 2004.
17. Taba, H. Curriculum development: Theory and practice, New York: Columbia University, 1962.
18. Tyler, R. Eight-year study, Columbus: Ohio State University, 1941.
19. UNESCO. Manual de iniciación pedagógica al Pensamiento Complejo, Bogotá: Instituto Colombiano de Fomento de la Educación Superior, 2004.
20. Velasco, J-M. (dir), Correa, A. Malinowski, N. Mora, D. Rodríguez, L. & Sotolongo, P. Investigación científica. Un encuentro con el paradigma de la complejidad, La Paz: Instituto



## ORIGINAL

### La promoción de salud en la comunidad

L.F. Lastre Pérez <sup>a,\*</sup>, S.R. Socarrás Sánchez<sup>b</sup>, I. Balibrea Lastre<sup>c</sup>, M. Díaz Flores<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Universidad de Ciencias Médicas Carlos Juan Finlay, Camagüey, Cuba

<sup>b</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba

<sup>c</sup> Universidad de Camagüey Ignacio Agramonte y Loynaz, Cuba

<sup>d</sup> Universidad Autónoma del Estado de México, México

\*Autor para correspondencia: Departamento de Filosofía e Historia. Universidad de Ciencias Médicas Carlos Juan Finlay, Camagüey, Carretera Central Oeste, Km 4½, Camagüey, Cuba. C.P. 70100. Correo electrónico: lfastre@iscmc.cmw.sld.cu

Recibido: 2 de febrero de 2016

Aceptado: 24 de octubre de 2016

#### PALABRAS CLAVE

educación superior,  
promoción de salud,  
comunidad.

#### KEYWORDS

education higher,  
health promotion,  
community.

#### Resumen

En el presente trabajo se analiza el papel que desempeñan las universidades en la transformación y el desarrollo social, con énfasis en el rol de la extensión universitaria como núcleo clave y expresión de su pertinencia, también se estudia el impacto social en la comunidad. La extensión universitaria es una de las vías en donde la Universidad demuestra su carácter de centro cultural significativo para el desarrollo. En el trabajo se valora su importancia en la sociedad, definiciones del concepto de extensión universitaria, se analizan conceptos directamente relacionados con la temática de manera determinante.

#### The promotion of health in the community

#### Abstract

In the work the role played by the universities in the transformation and social development, making emphasis on the role of the university extension as the core of the advance and expression of its pertinence, and its cultural impact in the community. University extension is one of the ways through which the university shows being a very important cultural center for guaranteeing the development. In the work its relevance and impact in the society is assessed; concepts directly related to theme of the work are analyzed in a determining way.

## Introducción

La extensión universitaria como proceso formativo dinamizador de los vínculos universidad-sociedad, resulta vital en la formación de un profesional preparado para asumir los diferentes escenarios y vivir a la altura de nuestra época contribuyendo a transformarla. Es desde este contexto que se considera necesario asumir una propuesta de gestión de la extensión universitaria, coherente con las necesidades y proyecciones sociales.

La extensión universitaria concentra el nudo crítico de la interrelación entre la universidad y la sociedad como un proceso constante de intercambios activos. Por lo que resulta relevante que los estudiantes universitarios se relacionen con la comunidad, interactúen con sus miembros a través de un lenguaje directo, claro y fluido, logrando una empatía, facilitando así sus acciones educativas para transformar el entorno como meta de la extensión universitaria.

Se refuerza la importancia de producir transformaciones en la Educación Superior frente a su entorno, complejo en lo económico, sociopolítico, cultural y ambiental, y se ha hecho énfasis en su conducción y en el cambio de las mentalidades que la sustentan, resaltando no sólo el papel de los conocimientos y habilidades, sino también la flexibilidad, la creatividad y la preparación y disposición para el propio cambio.

Los estudiantes de las Universidades de Ciencias Médicas cumplen un rol fundamental en la dimensión extensionista y su vinculación con la comunidad, cuyo objetivo es llevar una cultura saludable a la población. Para lograr lo anterior es fundamental que las acciones que se proyecten en la dimensión extensionista sean bien analizadas y elaboradas en el proyecto educativo de las brigadas, facultad y a nivel de institución.

Se ha podido constatar luego del análisis de los proyectos, un insuficiente conocimiento sobre cultura de la salud y una limitada preparación de los estudiantes de Medicina para desarrollar acciones de promoción, prevención y educación para la salud. En consecuencia, el objetivo está encaminado a elaborar un sistema de acciones extensionistas para favorecer la cultura de la salud en la comunidad.

## Desarrollo

La misión social de la universidad es aquella que apunta a preservar y desarrollar la cultura, como una necesidad propia de la sociedad que parte en lo esencial de toda la actividad universitaria: la cultura entendida en su acción más amplia como todo el sistema de creación del hombre, tanto material como espiritual, que coloca a esta institución de educación superior como facilitadora para que la comunidad construya, elabore, reelabore, produzca, cree y se apropie de su propia cultura<sup>1</sup>.

Ante estos desafíos, las universidades médicas cubanas se orientan a la vinculación estrecha de su estudiantado con las comunidades para transformarlas con acciones extensionistas que potencien la cultura de salud.

En la relación sociedad-cultura, además de preservar y desarrollar la cultura, existe la necesidad de la elevación del desarrollo cultural de la población lo que también forma parte de la misión social de la universidad, pero que no encuentra solución sólo en las funciones de docencia e investigación y tiene entonces que para cumplir dicho encargo, promover la cultura de salud que preserva y desarrolla por medio de la extensión<sup>2</sup>.

*... la comunidad la concebimos como la agrupación organizada de personas que se perciben como unidad social, cuyos miembros participan de algún rasgo, interés, elemento, objetivo o función común, vinculados en muchas ocasiones con problemas de la vida cotidiana: con consecuencias de pertenencia, cuyo grado varía, situadas en una determinada área geográfica en la cual la pluralidad de personas interaccionan más intensamente entre sí que en otro contexto y comparten un cierto sistema de orientaciones valorativas que tienden a homogenizar o regula de manera semejante su conducta<sup>2</sup>.*

Esta conceptualización se ha tenido presente cuando los estudiantes de Medicina visitaron los consultorios, realizaron la observación y caracterización de algunas comunidades, identificándose con los problemas existentes y la necesidad de dar solución a los mismos.

En la proyección de la extensión hay que tener presente que no se trata sólo de desarrollar culturalmente a la comunidad extrauniversitaria sino también a la comunidad intra universitaria. El contexto educativo de la Universidad de Ciencias Médicas es el escenario donde se establecen las relaciones sociales entre los profesores y los estudiantes como entes transformadores, a través de la actividad y la comunicación, donde los últimos se forman y desarrollan en correspondencia con las exigencias sociales y del modelo del profesional, mediante la integración docente-asistencial-investigativa. Además de lo físico, se valoran las influencias que inciden en la formación multilateral de los estudiantes, dentro de ellas se encuentran: el lugar de residencia, procedencia social, composición familiar, los espacios formativos de la Atención Primaria de Salud (APS). El contexto está formado por la comunidad intra universitaria y extra universitaria.

La comunidad intra universitaria incluye:<sup>2</sup> un aula, espacio donde se desarrolla el proceso de enseñanza-aprendizaje, generalmente es un salón con espacio suficiente para albergar a los sujetos que intervienen en el mencionado proceso: el docente y los estudiantes.

La residencia estudiantil es un centro de educación formativa que proporciona alojamiento a estudiantes cubanos y de otras nacionalidades, cuenta con los servicios de hospedaje y manutención. Entre los principales objetivos a lograr en la transformación de los estudiantes en la beca universitaria se encuentran la convivencia en la residencia, utilización del tiempo libre y extensionista del becario, la emulación y comunicación con el becario.

En este contexto se conciben a los agentes educativos como el conjunto interactivo de sujetos que participan en el proceso de formación del estudiante donde se destaca el papel protagónico y orientador del profesor guía, el cual propicia la colaboración de los agentes educativos, fundamentalmente de los profesores del colectivo de año, para favorecer el desarrollo multilateral de los estudiantes, a partir de potenciar desde el proyecto educativo la organización de acciones de carácter intencional, planificado y controlado.

Los sujetos que intervienen en este proceso son: los miembros del Colectivo Pedagógico de año en la Universidad de Ciencias Médicas: coordinador de año, jefe de brigada, secretario de la UJC, profesores guías, profesores de todas las asignaturas, además del tutor de la Atención Primaria de Salud que es el Médico General Integral (MGI) quien orienta al estudiante durante toda su carrera, reafirma su vocación profesional y enfatiza en la integración asistencia-docencia e investigación, y que tienen la

misión de garantizar la unidad de las influencias y las exigencias educativas para lograr el desarrollo integral del grupo y de cada estudiante.

Los especialistas de la Unidad de Diagnóstico y Orientación Estudiantil participan en la confección del diagnóstico y reciben a los estudiantes que son remitidos por el profesor guía para que sean valorados y propicien una transformación de sus conductas.

El colectivo estudiantil es una agrupación social donde sus integrantes comparten ciertas características y trabajan en conjunto por el cumplimiento de un objetivo en común, toma decisiones con base al consenso y ejerce su liderazgo en la aprobación del proyecto educativo y ejecución de actividades correspondientes a las dimensiones curricular, extensionista y sociopolítica, dentro del mismo se destaca el Grupo de Trabajo Educativo integrado por el presidente de la FEU de la brigada y el secretario general del comité de base de la Unión de Jóvenes Comunistas, desempeñan un rol protagónico en la labor educativa del colectivo estudiantil y brindan apoyo al trabajo educativo del profesor guía<sup>2</sup>.

Al caracterizar su esencia como proceso universitario y función de la Educación Superior se debe tomar en cuenta los postulados de Azócar Añez R E<sup>3</sup>, al señalar que entre las características de la extensión universitarias se destacan las siguientes:

- La extensión universitaria como función integradora y como proceso pedagógico se expresa fundamentalmente a través de programas y proyectos, los cuales se gestionan a partir de la metodología de la promoción cultural;
- se aboga por que la extensión universitaria se asuma como un proceso desde el ser humano y para el ser humano;
- la extensión universitaria es una vía para potenciar el capital activo y el elemento socializador para el desarrollo sostenible;
- la extensión se hace factible desde el intercambio de saberes entre las comunidades intra y extra universitarias;
- el estudiante debe ser el principal agente de cambio y por tanto protagonista de la extensión.
- Todo proyecto educativo es en esencia un proyecto cultural.

“Estos rasgos cobran significación en la educación médica superior cubana cuando asociamos la gestión extensionista a los fundamentos del modelo del profesional, que vincula dialécticamente lo curricular y lo extracurricular en la formación profesional, para abrir cauces a los proyectos de intervención comunitaria como modalidad de la praxis extensionista que guarda una relación directa con la transformación higiénico sanitaria de las comunidades, los cambios en los estilos y la calidad de vida de la población, la búsqueda de alternativas para el desarrollo autosustentable desde la participación comunitaria, el protagonismo de los líderes sociales y la funcionalidad de los Consejos de Salud en las comunidades, la divulgación de salud en patrones comunicativos comprensibles para la población a través de recursos de educación popular y el protagonismo del estudiante de ciencias médicas como agente social del cambio a través de la promoción de salud”<sup>2</sup>.

El proceso extensionista como resultado de las relaciones sociales que se dan entre los sujetos que en él participan, está dirigido de un modo sistémico y eficiente: <sup>2</sup>

• A la promoción de cultura para la comunidad intra y extra universitaria (objetivo).

• Con vistas a la solución del (problema) social: necesidad de contribuir al desarrollo cultural de la comunidad, mediante la apropiación de la cultura que ha acumulado la sociedad (contenido).

• A través de la participación activa de la comunidad universitaria y extra universitaria (método).

• Planificada en el tiempo y observando ciertas estructuras organizativas (forma).

• Con ayuda de ciertos objetos (el medio).

Instrumentando indicadores que permitan medir la calidad (evaluación), cuyo movimiento está determinado por las relaciones causales entre sus componentes y de ellos con la sociedad (leyes) que constituyen su esencia.

Los estudiantes de Medicina reciben en su programa de estudio la asignatura Filosofía, donde se incluye en el tema V: “Cultura y cultura de la salud. El sentido de la vida y su determinación social”. A pesar de que se estudia la necesidad de una cultura de la salud en las comunidades y en la población en general, se asume por los estudiantes como una asignatura más, restándole importancia y no se tienen en cuenta estos conocimientos de base para su ejecución práctica, no se profundiza y los trabajos investigativos que se presentan en las jornadas científico estudiantiles no abordan la cultura de salud en las comunidades.

Visto en el contexto de la carrera de Medicina, la dimensión curricular posibilita la salida metodológica a través de las diferentes asignaturas y disciplinas a la educación en valores y a los principios de la ética médica, igualmente a las estrategias curriculares con especial atención la de Medicina Nacional Tradicional (MNT), sostenibilidad y medio ambiente. Permite estructurar los diferentes componentes para el desarrollo de habilidades clínicas, la implicación en el cuidado del paciente y la vinculación de la actividad práctica asistencial. Garantiza el proceso formativo en los escenarios hospitalares, policlínicos y otros contextos de salud, con la posibilidad de aplicar el método de trabajo de la profesión, el cuidado a la persona, la familia y la comunidad.

El análisis de cualquier fenómeno social requiere, como condición básica, un tratamiento teórico. El término cultura ha sido ampliamente examinado por antropólogos, etnólogos, psicólogos, sociólogos y filósofos. Para Mayoral M<sup>4</sup>, la creación de una teoría general acerca de la cultura no es tarea fácil teniendo en cuenta la complejidad del objeto en cuestión. Esta complejidad le viene dada por lo polifacético y multifactorial del organismo social.

*[...] los criterios sobre la cultura suelen caracterizarse por dos extremos, uno que se expresa en una interpretación ilimitadamente ampliada la cual se identifica con la vida social de los hombres en su conjunto y el otro que se encuentra mucho más a menudo, que se manifiesta por el contrario, en una interpretación limitada de la cultura, la cual conduce a la identificación de dicho fenómeno con uno u otros ámbitos y aspectos particulares del mismo<sup>5</sup>.*

Otra de las concepciones difundidas es la que proviene del Antropologismo Cultural<sup>6</sup>. Aquí se dejan a un lado las fuerzas humanas, creadoras de la cultura y el autodesarrollo del hombre en la actividad. Únicamente admite a la cultura como una continuidad y no como expresión dialéctica de ruptura y continuidad.

Sólo comprendiendo el proceso de objetivación-subjetivación, admitimos la cultura como un modo específicamente humano de actividad, “[...] un nivel históricamente determinado de desarrollo de la sociedad y de las fuerzas y capacidades creadoras del hombre”<sup>7</sup>. Kelle V y Kovalzon M<sup>8</sup> expresan regularidades al establecer la relación de cultura con la actividad humana. Al decir de Rodríguez C R.<sup>9</sup> “[...] la cultura es ante todo una forma de vida”.

Existen criterios con respecto a la salud que afirman “no existen individuos sanos, sino prácticamente sanos”<sup>10</sup>. Esta concepción es sumamente pragmática a la hora de comprender la esencia de la salud. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1946, llega a definirla como “un estado de completo bienestar físico, mental, y social y no solamente la ausencia de enfermedad, el grado máximo que todo ser humano puede lograr”<sup>11</sup>.

Para algunos estudiosos del tema, la salud es una categoría que refleja los límites de la potencialidad de la actividad sana genética de un individuo, grupo social o la población en su conjunto<sup>12</sup>. Resulta significativo la comprensión por parte de la población de la salud, su concientización, en el marco de la actividad social, resultando un producto de cultura de la salud, en la cual van implícitas la educación de la población. Entendida así la salud, se puede comprender que la salud positiva se refiere a aquella que descansa en la responsabilidad social y en la autoresponsabilidad del individuo o grupo social con su cuerpo y medio natural, al conocimiento, costumbres, hábitos, estilos de vida cualitativamente positivos que asuma consciente y responsablemente el individuo.

La promoción de salud “constituye una estrategia que permite recuperar la importancia del entorno social en el desarrollo de la salud”<sup>13</sup> propiciando cambios en los estilos de vida de las personas hacia una vida sana.

Rojas Ochoa<sup>14</sup>, quien parte de la definición dada por Winslow<sup>15</sup>, modificada por Terris<sup>16</sup> donde se encierran las funciones que Sigerist<sup>17</sup>, definió en 1945 en cuatro tareas principales: la promoción de la salud, la recuperación del enfermo, la rehabilitación y la prevención de las enfermedades.

Según la Carta de Ottawa, “las condiciones y recursos fundamentales para la salud son la paz, la vivienda, la educación, los alimentos, los ingresos, un ecosistema estable, recursos sostenible, la justicia social y la equidad. La mejora del sector salud requiere fundamentarse de un modelos firme en estos prerrequisitos básicos”<sup>18</sup>. En los momentos actuales caracterizados por un mundo globalizado no existen las condiciones objetivas y subjetivas ni la voluntad política de los Estados para garantizar una salud adecuada. Sin embargo, en Cuba a pesar de las limitaciones es abanderada en el sector de la salud.

Tanto la promoción como la prevención de la salud, descansan en la educación para la salud como una de las principales en su desarrollo. Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la educación para la salud como la “disciplina que se ocupa de iniciar, orientar y organizar los procesos que

han de promover experiencias educativas, capaces de influir favorablemente en los conocimientos, actitudes y prácticas del individuo y de la comunidad con relación a la salud”<sup>18</sup>.

En el Diccionario Terminológico Internacional de Educación para la Salud se define como “actividad formativa y educativa, dirigida al desarrollo de una actitud consciente y responsable por parte del hombre...”<sup>18</sup>. La promoción, prevención y educación para la salud constituyen acciones y estrategias que permiten el fomento y desarrollo de la cultura de la salud, ésta no se reduce a ninguna de ellas. Constituye más bien el resultado general, las consecuencias principales de la aplicación de dichas estrategias.

Para lograr una cultura de la salud en la comunidad es necesario dar tratamiento teórico al término Trabajo Comunitario. Muchas investigaciones consultadas se vinculan al trabajo comunitario, sin embargo, se observa poco tratamiento teórico al término y por ende desconocimiento del mismo.

En investigaciones consultadas en el Centro de Estudios para el Trabajo Comunitario, los autores Montero Reyes<sup>19</sup>, García Rodríguez Y.<sup>20</sup>, plantean la importancia de integrar al adulto mayor al trabajo social comunitario, Patiño Díaz Y.<sup>21</sup> en su investigación hace una propuesta de acciones culturales donde los jóvenes ocupan un lugar importante en la transformación de su comunidad, Hernández Vento Y.<sup>22</sup> propone acciones de trabajo social familiar específicas para la atención a familias de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) con el apoyo familiar y social. Feble Hernández M A<sup>23</sup> enfatiza en la utilización de la radio municipal como herramienta para el trabajo social dirigido a la gestión ambiental. Zayas Carbonell G<sup>24</sup> dirige su investigación hacia la repercusión que tiene en los niños la violencia intrafamiliar. Todas estas investigaciones van dirigidas al trabajo comunitario, constituyendo referentes bibliográficos y material de consulta para la capacitación de los profesores guías puntualizando en los conceptos de comunidad y trabajo comunitario, logrando una adecuada orientación a los estudiantes universitarios.

“El resultado del trabajo comunitario contribuirá a mejorar las condiciones de salud de la población con un enfoque de desarrollo integral”<sup>25</sup>. Las universidades médicas y el extensionismo en salud son agentes significativos en la transformación de la sociedad en su accionar con la comunidad.

En la “Metodología para el Trabajo Comunitario en Salud”<sup>25</sup>, posibilita dirigir las acciones a los grupos más vulnerables, logrando mayor efectividad en la labor comunitaria.

Es preciso tener presente no sólo una clasificación de los grupos de riesgos, también las condiciones medioambientales, el propio entorno, la cultura de salud que posean los habitantes de la comunidad, el papel del consultorio del médico de la familia y de los promotores culturales entre otros aspectos, para desarrollar el sistema de acciones que posibiliten la promoción, prevención y educación para la salud de los comunitarios.

Para alcanzar una cultura de la salud en la comunidad se debe profundizar en los conceptos de promoción, prevención y educación; para la efectividad de las acciones en los grupos de riesgos.

Las acciones deben estar dirigidas a:

- Acciones de superación profesional dirigidas a los profesores guías para favorecer la promoción de la salud en la comunidad desde la extensión universitaria.

- Acciones dirigidas al consultorio del médico de la familia de la comunidad.
- Acciones encaminadas a enriquecer el conocimiento de los miembros de la comunidad respecto a la salud ambiental.
- Acciones dirigidas a una mejor atención al adulto mayor.
- Acciones encaminadas a disminuir los índices de alcoholismo y tabaquismo en la comunidad.
- Acciones dirigidas a pacientes con hipertensión arterial y diabetes Mellitus.
- Acciones encaminadas a enfrentar el VIH-SIDA y las infecciones de transmisión sexual (ITS).
- Acciones encaminadas a evitar el embarazo en la adolescencia.
- Acciones para orientar a las familias como prevenir las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) y las enfermedades de la piel.
- Acciones para orientar a las familias con personas discapacitadas en el hogar.
- Acciones dirigidas a los niños.
- Acciones dirigidas a pacientes con enfermedades oncológicas.

## Conclusiones

El trabajo comunitario resulta de vital importancia en el contexto de la carrera de Medicina, posibilitando la salida metodológica a través de las diferentes asignaturas y disciplinas a la educación en valores y a los principios de la ética médica, igualmente a las estrategias curriculares con especial atención la de Medicina Nacional Tradicional, sostenibilidad y medio ambiente.

Las Universidades Médicas deben incluir en los proyectos educativos acciones encaminadas a la promoción, prevención y educación para la salud en las comunidades, por lo que es necesario capacitar a los profesores guías para orientar adecuadamente a los estudiantes de Medicina en esta labor.

## Financiación

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Jover Capote A. La extensión universitaria: herramientas en la formación de profesionales socialmente responsables [CD-ROM]. La Habana: Ministerio de Educación Superior; 2014.
2. Lafaurié Ochoa Y, Garrido Lena L, Figuredo Llera R, Cossio Figueroa RN, Francisco González J, et al. El trabajo educativo y la extensión universitaria en las Ciencias Médicas. Manual metodológico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.
3. Azócar Añez R E. La extensión universitaria en la sociedad moderna en el marco de las universidades de modalidad a distancia [CD-ROM]. La Habana: Ministerio de Educación Superior; 2014.
4. Mayoral Olazábal M. Una aproximación teórica al análisis de la cultura de la salud. Rev Hum Méd [Internet]. enero-abril 2010, 10 (2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S172781202010000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172781202010000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es). Consultado el 2 de octubre de 2014.
5. Markarian E. Teoría de la cultura. Problemas del mundo contemporáneo. Moscú: Editorial Nauka; 1987.
6. Hernández Julián G. Importancia de la antropología cultural en la formación de los actores del desarrollo local: el promotor de la cultura [Internet]. La Habana: Centro Nacional de Superación para la Cultura Disponible en [http://www.archivocubano.org/educa/importancia\\_antropologia.html](http://www.archivocubano.org/educa/importancia_antropologia.html). Consultado el 20 de septiembre de 2013.
7. Romero Pérez C, González Reina R. Problemas actuales de la cultura. La creación y la cultura. Matanzas; 1987.
8. Kelle V, Kovalzon M. Teoría e historia. Moscú: Editorial Progreso; 1985.
9. Rodríguez CR. A la cultura por la revolución. IV Congreso de la UNEAC. Periódico Granma. 29 enero 1988; Secc. Culturales.
10. Barrera A. Filosofía y ciencia de la Salud. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1999.
11. Gegase P. La salud una vaga noción. Correo de la UNESCO. Agosto 1987. p. 5.
12. Departamento de Psicología. Cultura de la salud de la población, condición necesaria para hacer de Cuba una potencia médica [Tesis]. Camagüey: Instituto Superior de Ciencias Médicas; 1997.
13. Carta de Otawa para la promoción en Salud. 1986. Ottawa. Ontario. Canadá.
14. Rojas Ochoa F. Salud Pública. Medicina Social. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.
15. Winslow C E. Términos de Referencia. En: La crisis de la Salud pública: reflexiones para el debate. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo [Internet]. 1993 Feb. 35(1): 44-44. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003646651993000100019&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003646651993000100019&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46651993000100019>. Consultado el 10 de septiembre de 2014.
16. Terris M. Tendencias Actuales en Salud Pública de Las América. En: La crisis de la salud pública: reflexiones para el debate. Washington: OPS; 1992.
17. Sigerist H E. Historia y sociología de la medicina. Bogotá: Editorial G. Molina; 1974.
18. Álvarez Sintés R. Manual de Educación para la Salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.
19. Montero Reyes Y. Dinamización de la vida sociocultural de la comunidad El Carmen en Camagüey en el periodo del 2008 al 2010. [Tesis]. Camagüey: Universidad de Camagüey; 2010.
20. García Rodríguez Y. La integración del adulto mayor desde el trabajo social. [Tesis]. Camagüey: Universidad de Camagüey; 2011.
21. Patiño Díaz J. La participación de los jóvenes del reparto José Martí en la transformación de su comunidad. Una propuesta de acciones culturales. [Tesis]. Camagüey: Universidad de Camagüey; 2009.

22. Hernández Vento Y. Atención a familias de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Doménech. Una propuesta de trabajo social. [Tesis]. Camagüey: Universidad de Camagüey; 2011.
23. Feble Hernández M A. La Radio municipal: Herramientas para el trabajo social en función de la gestión ambiental [Tesis]. Camagüey: Universidad de Camagüey; 2011.
24. Zayas Carbonell G. La Violencia intrafamiliar y su incidencia en los niños. Un estudio de caso en el Consejo Popular la Belén [Tesis]. Camagüey: Universidad de Camagüey; 2011.
25. Metodología para el Trabajo Comunitario en Salud. [Internet]. Cajamarca Ministerio de salud 2008. Disponible en <http://www.minsa.gob.pe/publicaciones/aprisabac/21.pdf>. Consultado el 27 de noviembre de 2013.



ORIGINAL

## Ácido úrico sérico, un viejo biomarcador que puede predecir riesgo de cáncer entre pacientes obesos

D. P. López-Castruita<sup>a</sup>, E. A. Sánchez-Valdivieso<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Investigación, Universidad Cristóbal Colón. Boca del Río, Veracruz, México

<sup>b</sup> Departamento de Oncología, Hospital de Alta Especialidad de Veracruz, Secretaría de Salud. Veracruz, México

\*Autor para correspondencia: Hospital de Alta especialidad de Veracruz, Av. 20 de Noviembre 1070. Col. Centro, Veracruz, Ver. 91700. Teléfono/FAX: 522292021260. Correo electrónico: easanchez@gmail.com

Recibido: 09 de febrero de 2016

Aceptado: 27 de septiembre de 2016

### PALABRAS CLAVE

ácido úrico, cáncer, obesidad, menor de 45 años.

### KEYWORDS

uric acid, cancer, obesity, younger than 45 years.

### Resumen

**Antecedentes:** Es discutido si niveles elevados de ácido úrico sérico (AUS) se relacionan con el cáncer. El objetivo del presente estudio es determinar los niveles de ácido úrico entre pacientes obesos con cáncer (POC) de cualquier tipo. **Método:** Se tomaron en cuenta pacientes consecutivos con cáncer. Se determinó el IMC e indicadores bioquímicos que incluyeron AUS. Se analizaron los datos mediante estadística descriptiva, correlación de Pearson, así como X<sup>2</sup> y t-test.

**Resultados:** El promedio de edad de los 146 pacientes fue de 60.6 ± 16.67 años. Se excluyeron 49 pacientes con cáncer de próstata por su conocida relación inversa con obesidad. El promedio de edad de los 97 pacientes restantes fue 54.5 ± 16.66 años. Fueron no obesos 51 pacientes (edad 53.1), 28 del sexo femenino y 23 masculino; con POC 46 pacientes (edad 55.8), 28 del sexo femenino y 18 masculino. El AUS en POC fue en promedio 5.29 y los de peso normal tuvieron en promedio 5.0 mg/dl. Hubo predominio de POC en mujeres mayores de 45 años. Los pacientes con POC menores de 45 años presentaron AUS más elevado (X<sup>2</sup>, two-tailed, p=0.0393). **Discusión:** El predominio de POC en mujeres mayores de 45 puede ser explicado metabólicamente. Fue mayor el AUS en POC menores de 45 años. La hipótesis del peligro de Matzinger propone que las DAMPs disparan una respuesta inmune en ausencia de PAMPs. El ácido úrico es candidato DAMPs y puede participar en la carcinogénesis en pacientes con POC menores de 45 años.

### Serum uric acid, an old biomarker that can predict cancer risk among obese patients

#### Abstract

**Background:** It is argued whether high levels of serum uric acid (SUA) is associated with cancer. The aim of the study was to determine SUA levels among obese cancer patients (OCP). **Method:** consecutive patients with cancer were included. BMI and biochemical indicators included AUS were determined. Data were analyzed using descriptive statistics, Pearson correlation between variables, and X<sup>2</sup> and t-test.

**Results:** The mean age of the 97 patients was 54.5 ± 16.66 years. Fifty-one were non-obese patients (mean age 53.1 y.), 28 female and 23 male, and 46 patients were OCP (mean age 55.8 y.), 28 female and 18 male. SUA in OCP averaged 5.29, and SUA in non-obese patients was on average 5.0 mg/dl. There was a predominance of OCP among women over 45 years. OCP under 45 years of age showed higher SUA than their older counterparts (p=0.039). **Discussion:** The prevalence of OCP among women over 45 can be explained by metabolism at that age. Paradoxically, the SUA was higher in OCP younger than 45 years. The hypothesis of the danger of Matzinger proposes that DAMPs trigger an immune response in the absence of PAMPs. Uric acid is a candidate DAMPs and may be involved in carcinogenesis in OCP under 45 years.

## Introducción

Los humanos han perdido la actividad de uricasa hepática durante la evolución, por lo que el producto final de la oxidación del metabolismo de las purinas es el ácido úrico. Producido por la xantina-oxidasa (XO)<sup>1</sup> y excretado por las células del túbulo contorneado proximal del riñón, la regulación del ácido úrico sérico (AUS) es resultado de una fina e intrincada interacción entre genética, estilo de vida del individuo y factores ambientales.

Las concentraciones del AUS pueden ser influenciadas por diversos factores. El sobrepeso y la obesidad (SYO) correlacionan positivamente con los niveles de AUS<sup>2</sup>. Una concentración elevada de AUS está asociada también con dislipidemia e hipertrigliceridemia, hipertensión, resistencia a la insulina y, consecuentemente, con el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2<sup>3,4</sup>. Un nivel elevado de AUS también deriva de dietas ricas en nucleótidos purínicos (adenina y guanina), como las dietas hiperproteicas, por disfunción renal de la excreción de ácido úrico<sup>5</sup>, o como resultado de un incremento de apoptosis-necrosis<sup>6</sup>. El consumo de café también está asociado, aunque inversamente, con los niveles de AUS<sup>7</sup>.

Por otro lado, existe gran variabilidad en la expresión de la XO en humanos incluso entre géneros, ya que se encuentra hasta 20% más elevada entre varones<sup>8</sup>. Aunque la expresión basal es baja, la hipoxia, IL-1, IL-6, TNF-alfa, lipo-polisacáridos o un tratamiento esteroideo, incrementan su transcripción<sup>1</sup>. El Aspartame y dipéptidos con triptófano están relacionados con las xantinas e inhiben a la XO<sup>9</sup>, por lo que podrían ser un blanco interesante de nuevos tratamientos para disminuir el AUS<sup>10</sup>.

Se ha sugerido que el AUS alto tiene función antioxidante<sup>11</sup>. Sin embargo, el ácido úrico se comporta contradictoriamente dentro y fuera de la célula. Aunque es potente antioxidante extracelular ejerce fuertes efectos pro-oxidativos una vez dentro de la célula<sup>6,12</sup>.

El humano es especialmente sensible a un rango estrecho de los niveles de AUS<sup>10</sup>. Se ha demostrado una relación entre los niveles de AUS y la mortalidad<sup>13,14,15,16</sup>. Se ha informado<sup>14</sup> sobre el aumento del riesgo de muerte por cualquier causa entre los terciles más bajos (3.03–5.08 mg/dL) y más altos (5.89–9.58 mg/dL) de AUS [RR 1.82, (95 % CI) 1.12–2.97,  $p = 0.02$ ]. Así mismo, el riesgo de mortalidad cardiovascular (CV) fue mayor con AUS más elevado (RR 3.73, 1.42–9.83,  $p = 0.01$ ). En otro estudio sobre varones con bajo riesgo CV, se encontró una asociación significativa entre el AUS y la mortalidad por cualquier causa (HR 1.15, 1.04–1.27,  $p = 0.007$ )<sup>16</sup>. Otros también han reportado un mayor riesgo CV en aquellos pacientes con los cuartiles más altos versus los más bajos de AUS (HR 1.52, 1.37–1.70;  $p < 0.0001$ )<sup>15</sup>. Ya desde 1981 se hipotetizó que el AUS puede brindar una defensa primaria contra el cáncer en humanos<sup>12,13</sup> por su papel como un eliminador de oxígeno sencillo, del radical hidroxilo (producto de la conversión) y al suprimir la peroxidación lipídica en los eritrocitos<sup>17</sup>. Sin embargo, pocos estudios epidemiológicos han evaluado la asociación entre el AUS y la mortalidad por cáncer<sup>6,18,19,20,21</sup> siendo los resultados inconsistentes. Niveles mayores de 5.8 mg/dl de AUS se han asociado con un significativamente menor riesgo de mortalidad por cáncer (HR 0.68, 0.48–0.97).

El objetivo de este estudio fue determinar cómo se encuentran los niveles de ácido úrico entre pacientes obesos con cáncer (POC) de cualquier tipo en comparación con pacientes oncológicos sin obesidad.

## Método

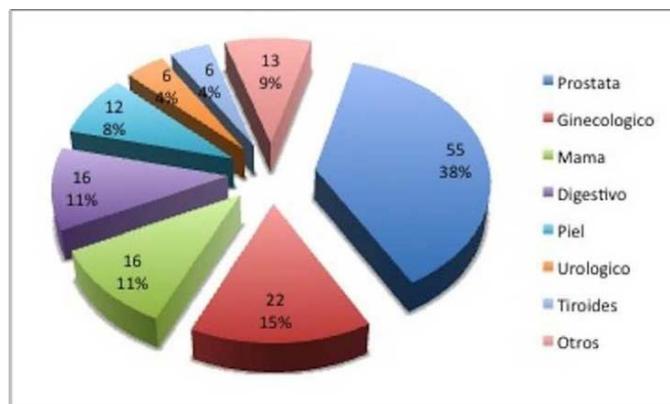
Se trata de un estudio transversal analítico con un muestreo no probabilístico. Se estudiaron pacientes consecutivos con diagnóstico de cáncer confirmado por Patología, en el Hospital

de Alta Especialidad de la Secretaría de Salud en Veracruz, México. A todos los pacientes se les pesó y midió con la técnica estándar por triplicado por medio de una báscula y un estadímetro marca Seca® y se determinó el IMC. Así mismo, se realizaron determinaciones bioquímicas séricas que incluyeron ácido úrico, urea, creatinina, BUN, glicemia, perfil lipídico y hemograma. La hiperuricemia se definió como un nivel de AUS >6 mg/dL en mujeres y 7.0 mg/dL en hombres<sup>22</sup>. Se indagó sobre dietas ricas en nucleótidos purínicos, como las dietas hiperproteicas.

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva; se presentan como promedio  $\pm$  desviación estándar excepto cuando se indica. Las características clínicas de los grupos fueron analizadas usando las pruebas t de Student y  $\chi^2$ . Para evaluar la asociación entre edad, IMC, hemoglobina, glicemia y ácido úrico, usamos el test de correlación de Pearson entre variables. El nivel de significancia fue establecido al 5% ( $p < 0.05$ ) para todos los test y usamos el software estadístico SPSS versión 20.0.

## Resultados

Se incluyeron inicialmente 150 pacientes con diagnóstico de cáncer, de los cuales fueron eliminados por inconsistencias 4 pacientes; de los restantes 146 (figura 1), 55 fueron mujeres (37.7%) y 91 varones (62.3%). El predominio masculino fue debido al número de pacientes con cáncer de próstata (37.7% del total).



**Figura 1.** Distribución de los pacientes según la localización del tumor primario.

Fuente: Expedientes de pacientes del Hospital de Alta Especialidad de Veracruz.

El promedio de edad fue de  $60.6 \pm 16.67$  años (rango 18-92 años). La edad promedio de los pacientes del sexo masculino fue mayor ( $64.3 \pm 15.75$  años) que para el sexo femenino ( $54.4 \pm 16.44$  años). El IMC promedio de los pacientes fue de  $23.4 \pm 5.17$  (en varones  $21.74 \pm 4.12$ ; en mujeres  $26.23 \pm 5.52$ ). La cifra promedio de hemoglobina fue de  $11.8 \pm 2.69$  g/dl, siendo muy similar para varones y mujeres. La glicemia promedio fue  $99.0 \pm 27.04$  mg/dl (tabla 1).

**Tabla 1.** Promedios de los pacientes según género y variables paraclínicas.

	Global	Hombres	Mujeres	Ácido úrico		p
	(n=146)	(n=91)	(n=55)	r*(H)	r*(M)	
<b>Edad</b>	60.6±16.67	64.3±15.75	54.4±16.44	0.0208	<b>-0.0849</b>	0.542
<b>IMC</b>	23.4±5.17	21.74±4.12	26.23±5.52	<b>0.1296</b>	0.0721	0.221
<b>Glicemia</b>	99.0±27.04	99.2±27.78	98.7±26.02	-0.0098	<b>-0.2236</b>	0.102
<b>Hemoglobina</b>	11.8±2.69	11.8±2.91	<b>12.0±2.29</b>	0.2003	<b>-0.3624</b>	<b>0.007</b>
<b>Ácido úrico</b>	5.5±2.41	5.92±2.53	4.83±2.05			
<b>AU obesos</b>	5.29±1.69	5.69±1.43	5.01±1.81			
<b>AU no obesos</b>	5.61±2.69	5.98± 2.75	4.64± 2.29			

AU: Ácido úrico; \*r indicates Pearson's rank correlation coefficient.

Fuente: Expedientes de pacientes del Hospital de Alta Especialidad de Veracruz.

El AUS promedio fue  $5.5 \pm 2.41$  mg/dl; el nivel sérico fue mayor en varones ( $5.92 \pm 2.53$  mg/dl) que en mujeres ( $4.83 \pm 2.05$  mg/dl). Se compararon las cifras de AUS de pacientes con cáncer e IMC normal (no obesos;  $5.61$  mg/dl  $\pm$   $2.69$  mg/dl) con las de pacientes obesos con cáncer (POC;  $5.29$  mg/dl  $\pm$   $1.69$  mg/dl) siendo la diferencia no significativa, si bien se observó la tendencia a valores más elevados de AUS entre pacientes no obesos (tabla 2). De manera general, las cifras de AUS fueron más elevadas en varones en comparación con las mujeres, diferencia más marcada entre pacientes no obesos (no obesos  $5.98 \pm 2.75$  mg/dl vs. POC  $4.64 \pm 2.29$  mg/dl), sin llegar a alcanzar una significancia estadística.

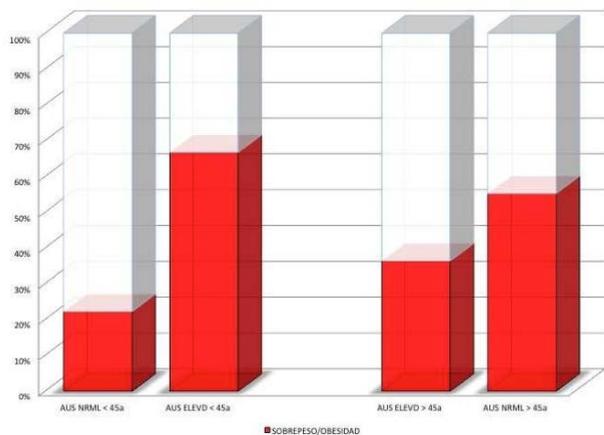
**Tabla 2.** Niveles de ácido úrico sérico según el género y la edad de los pacientes.

	POC		no obesos	
	<45 a	>45 a	<45 a	>45 a
n=146	(n=11; 23.4%)	(n=36; 76.6%)	(n=19; 19.2%)	(n=80; 80.8%)
<b>Hombres</b>	6.08±2.65	5.56±0.78	5.29±2.19	6.06±2.81
<b>Mujeres</b>	5.8±2.91	4.80±1.41	4.94±3.5	4.44±0.92
<b>Global</b>	5.93±2.66	5.10±1.25	5.08±2.95	5.74±2.63

Clave: POC = pacientes obesos con cáncer; no obesos = cáncer y peso normal

Fuente: Expedientes de pacientes del Hospital de Alta Especialidad de Veracruz.

Se dividieron a los pacientes en dos grupos, con edad igual o menor a 45 años y aquellos con más de 45 años, se observó un predominio de mujeres obesas con cáncer entre pacientes mayores de 45 años; esta situación también fue observada entre los varones, aunque en un grado menor (datos no mostrados). Fue evidente dentro del grupo de pacientes obesos con cáncer menores de 45, un nivel de AUS más elevado (figura 2).

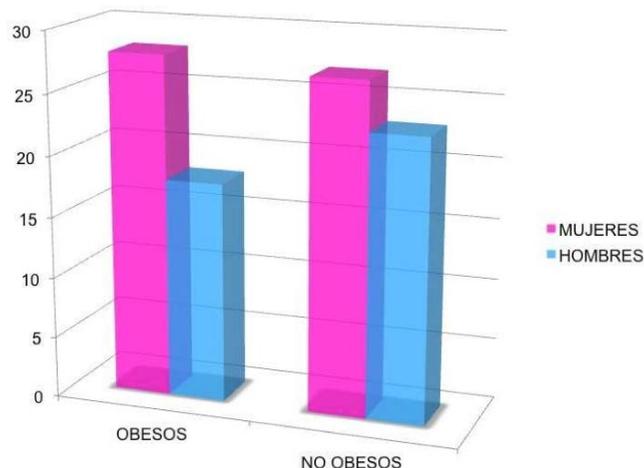


**Figura 2.** Distribución de pacientes con IMC normal y con sobrepeso/obesidad, según edad y ácido úrico sérico (AUS). NRML = NORMAL; ELEV = ELEVADO.

Fuente: Expedientes de pacientes del Hospital de Alta Especialidad de Veracruz.

Se excluyeron a los pacientes con cáncer de próstata de ulterior análisis, tomando en cuenta que se ha informado una relación inversa con la obesidad; el promedio de edad de los 97 pacientes restantes fue de  $54.6 \pm 16.75$  años (rango 18-92 años).

El 50.9% de las mujeres eran POC (figura 3). El mayor porcentaje fue de mujeres obesas con cáncer de mama (CAM; 62.5%). El AUS entre los dos grupos, mujeres con CAM obesas versus no obesas (POC  $5.11 \pm 2.42$  mg/dl; con IMC normal  $5.56 \pm 2.88$  mg/dl), no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa (unpaired Student t-test, two-tailed,  $p=0.730$ ). El 43.9% de los varones eran POC (figura 3); ésta proporción se invirtió en cáncer de piel y melanoma (77.8% eran varones obesos). El 45.5% de varones con cáncer genitourinario (CGU) no prostático presentaron AUS elevado, 80% de ellos con IMC normal.



**Figura 3.** Distribución de pacientes oncológicos según el género y el IMC.

Fuente: Expedientes de pacientes del Hospital de Alta Especialidad de Veracruz.

Por el contrario, de los restantes (54.5%) con CGU el 80% eran obesos con AUS normal. Los pacientes con cáncer gastrointestinal tuvieron frecuentemente IMC normal y AUS normal.

El 40% (22/55) de todas las mujeres fueron POC mayores de 45 años de edad (tabla 3); este predominio no fue observado en los varones (tabla 4). La glicemia promedio en POC mujeres <45 años fue de  $88.5 \pm 26.4$  mg/dl (rango 76 - 102 mg/dl); en >45 años fue de  $105.9 \pm 24.7$  mg/dl (rango 71.8 - 217 mg/dl) (tablas 3 y 4). En mujeres no obesas <45 años el promedio de glicemia fue de  $88.9 \pm 22.9$  mg/dl (rango 36 - 135 mg/dl), mientras que en mujeres no obesas >45 años fue de  $98.5 \pm 22.9$  mg/dl (rango 67 - 156 mg/dl). En POC hombres <45 años el promedio de glucosa sérica fue de  $98.2 \pm 31.7$  mg/dl (rango 82 - 125 mg/dl), y en >45 años de  $100.4 \pm 15.7$  mg/dl (rango 81 - 141 mg/dl). En hombres no obesos <45 años fue de  $88.1 \pm 22.9$  mg/dl (rango 36 - 135 mg/dl), y en no obesos >45 años fue de  $98.4 \pm 24.2$  mg/dl (rango 67 - 156 mg/dl).

n=55	POC<45	POC>45	no ob<45	no ob>45	ANOVA
Glucosa	88.5±26.4	105.9±24.7	88.9±22.9	98.5±22.9	p=0.1851
Creatinina (medianas)	0.75	0.71	0.8	0.8	p=0.4188
Colesterol	193.6±53	177.9±51.4	173.5±48.2	199.5±49.4	p=0.6246
Hemoglobina	11.7±2.5	12.8±2.3	10.6±2.6	11.9±2.6	p=0.0636
IMC	29.9±3.9	30.6±3.8	21.8±2.1	22.2±1.98	p<.0001
AUS	5.8±1.7	4.8±1.7	4.9±2.3	4.4±2.3	p=0.5928

**Tabla 3.** Distribución de los promedios de las variables entre pacientes del sexo femenino (excepto creatinina).

Clave. POC: pacientes obesas con cáncer; no ob: pacientes con cáncer y peso normal; AUS: ácido úrico sérico.

Fuente: Expedientes de pacientes del Hospital de Alta Especialidad de Veracruz.

n=41	POC<45	POC>45	no ob<45	no ob>45	ANOVA
Glucosa	5 (12.2%)	13 (31.7%)	8 (19.5%)	15 (36.6%)	p=0.2552
Creatinina (medianas)	98.2±31.7	100.4±15.7	88.1±22.9	98.4±24.2	p=0.7257
Colesterol	1.005	0.7	0.89	1.0	p=0.1838
Hemoglobina	163.5±20.57	183.1±52.70	163.5±52.66	160.7±39.00	p=0.588
IMC	12.9±3.03	13.1±2.5	<b>10.6±2.6</b>	11.9±2.6	p<.0001
AUS	29.2±3.8	28.3±3.8	21.3±2.1	22.2±1.9	p=0.9354
	6.9±2.21	5.4±1.07	5.3±2.19	5.6±2.67	

**Tabla 4.** Distribución de los promedios de las variables entre pacientes del sexo masculino (excepto creatinina). Clave. POC: pacientes obesos con cáncer; no ob: pacientes con cáncer y peso normal; AUS: ácido úrico sérico. Fuente: Expedientes de pacientes del Hospital de Alta Especialidad de Veracruz.

Las medianas de creatinina sérica (CrS) en POC femeninos <45 años fue de 0.75 mg/dl (rango 0.5 - 3.1 mg/dl), mientras que en >45 años fue de 0.71 mg/dl (rango 0.4 - 1.7 mg/dl). En mujeres no obesas <45 años fue de 0.8 mg/dl (rango 0.5 - 3.1 mg/dl) y en las no obesas >45 años fue de 0.8 mg/dl (rango 3.2 - 7.1 mg/dl). En POC varones <45 años de edad la CrS fue de 1.01 mg/dl (rango 0.5 - 3.1 mg/dl) y en >45 años fue 0.7 mg/dl (rango 0.5 - 9 mg/dl). En la población masculina no obesa <45 años fue de 0.89 mg/dl (rango 0.5 - 3.1 mg/dl) y en las no obesas >45 años fue de 1.0 mg/dl (rango 3.2 - 7.1 mg/dl).

En cuanto a los niveles de colesterol, el promedio en las POC mujeres <45 años fue de 193.6 ± 53 mg/dl (rango 129 - 236 mg/dl) y, en >45 años, de 177.9 ± 51.4 mg/dl (rango 64 - 291 mg/dl). En mujeres no obesas <45 años el promedio de colesterol fue de 173.5 ± 48.2 mg/dl (rango 45 - 223 mg/dl) y, en >45 años, de 199.5 ± 49.4 mg/dl (rango 130 - 340 mg/dl). En POC varones <45 años el colesterol sérico promedio fue 163.5 ± 20.57 mg/dl (rango 139 - 189 mg/dl) y, en >45 años, de 183.1 ± 52.70 mg/dl (rango 81 - 268 mg/dl), mientras que en los no obesos <45 años el promedio fue 163.5 ± 52.66 mg/dl (rango 80 - 263 mg/dl) y, en >45 años, de 160.7 ± 39.00 mg/dl (rango 125 - 266 mg/dl). No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos.

La hemoglobina en POC mujeres >45 años promedió 11.7 ± 2.5 g/dl (rango 6.3 - 13.1 g/dl) mientras que, en >45 años, fue 12.8 ± 2.3 g/dl (rango 8.6 - 15.1 g/dl). En mujeres no obesas <45 años se obtuvo un promedio de 10.6 ± 2.6 g/dl (rango 3.7 - 15.3 g/dl) y, en >45 años, de 11.9 ± 2.6 g/dl (rango 8.6 - 14.2 g/dl). Por otro lado, los POC varones <45 años tuvieron un promedio de hemoglobina de 12.9 ± 3.03 g/dl (rango 6.8 - 17.8 g/dl), mientras que en >45 años fue de 13.1 ± 2.5 g/dl (rango 7.5 - 19.9 g/dl); en hombres no obesos <45 años el promedio fue 10.6 ± 2.6 g/dl (rango 3.7 - 15.3 g/dl) y, en >45 años, de 11.9 ± 2.6 g/dl (rango 8.6 - 14.2 g/dl). Los niveles de hemoglobina correlacionaron inversamente con la elevación de la concentración de AUS, sobre todo en mujeres (p=0.007, correlación de rangos de Pearson, tabla 1). La hemoglobina también se relacionó con el IMC de manera directa, sobre todo en mujeres mayores de 45 años, sin llegar a ser significativa esta correlación (p=0.0556, datos no mostrados).

En POC mujeres <45 años el IMC fue, en promedio, de 29.9 ± 3.9 (rango 25.9 - 33.8), y en las >45 años fue de 30.6 ± 3.8 (rango 25.4 - 42.4), a diferencia de las no obesas <45 años, que presentaron IMC promedio de 21.8 ± 2.1 (rango 17.9-24.9) y en no obesas >45 años que fue de 22.2 ± 1.98 (rango 17.9 a 24.97). En POC varones <45 años se encontró un IMC promedio de 29.2 ± 3.8 (rango 26.2 - 32.4), y en los >45 años el promedio fue de 28.3 ± 3.8 (rango 25.04 - 32.7). Los varones no obesos <45 años tuvieron IMC promedio de 21.3 ± 2.1 (rango 17.9 - 24.9), y los >45 años de 22.2 ± 1.9 (rango 19.2 - 24.3).

En cuanto a los valores de AUS, en POC mujeres <45

años se encontró un promedio de 5.8 ± 1.7 (rango 2.2 - 10.8), y en >45 años de 4.7 ± 1.7 (rango 2.9 - 8.7). En no obesas <45 años el promedio de AUS fue de 4.8 ± 2.3 (rango 2.7 - 15.3) y en no obesas >45 años el AUS promedio fue de 4.4 ± 2.3 (rango 3.2 - 7.1). Los valores promedio de AUS en POC <45 años varones fueron de 6.9 ± 2.21 (rango 3.6 a 8.2). En POC hombres >45 años se obtuvo un promedio de 5.4 ± 1.07 (rango 2.8 a 6.6). En no obesos <45 años el promedio de AUS fue de 5.3 ± 2.19 (rango 2.9 a 8.2) y en no obesos >45 años el AUS promedio fue de 5.6 ± 2.67 (rango 1.3 a 10.1).

En general, se observa que los POC menores de 45 años de edad, presentaban niveles significativamente más elevados de AUS (6.24 ± 2.58 vs. 5.16 ± 2.08; X<sup>2</sup>, two-tailed, p=0.0393) que los POC mayores de esa edad (figura 2). Como era de esperarse, esto fue más evidente entre varones; sin embargo, la diferencia no alcanzó significancia estadística entre sujetos sin obesidad (datos no mostrados).

## Discusión

Se ha postulado que existe una asociación entre el exceso de peso y el cáncer. El exceso de peso es un factor tanto para el desarrollo como para el pronóstico de diferentes tipos de cáncer<sup>23,24</sup> y se han propuesto varios mecanismos para explicar esta asociación<sup>25</sup>. El riesgo relativo de cáncer asociado con el exceso de peso puede ser de 2-3.5<sup>26</sup>.

El cáncer endometrial fue el primero en ser asociado a un exceso de peso<sup>26</sup> y Giovannucci<sup>27</sup> fue el primero en proponer que un IMC elevado, particularmente con "obesidad central", incrementa el riesgo de cáncer de colon, a través del efecto sobre la producción de insulina la que, junto con los IGFs, promueven el crecimiento de las células neoplásicas in vitro.

En humanos el ácido úrico es el principal producto final del metabolismo de las purinas; es filtrado en los riñones y subsecuentemente reabsorbido o excretado en el túbulo proximal bajo la acción de un transportador de urato<sup>28</sup>. Un alto consumo de carnes y mariscos correlaciona directamente con la hiperuricemia (HU), mientras que el consumo de lácteos correlaciona inversamente con la HU<sup>28</sup>.

La HU es asintomática y frecuentemente transitoria; la HU crónica se ha implicado en la patogénesis de muchas enfermedades como el cáncer<sup>6,20</sup>. Existe una fuerte asociación entre las concentraciones de AUS y factores de riesgo establecidos para enfermedad CV, síndrome metabólico y cáncer, como los niveles de colesterol y triglicéridos y el IMC<sup>3,16</sup>.

En cuanto a la asociación directa del ácido úrico con el cáncer ésta continúa en controversia. Las propiedades antioxidantes del ácido úrico pueden jugar un papel protector contra la carcinogénesis al prevenir la formación de radicales libres<sup>29</sup>. Sin embargo, se ha demostrado una asociación entre altos niveles de AUS y la incidencia de cáncer en hombres<sup>30</sup>. Se ha

demostrado también que el AUS incrementa significativamente el riesgo de la mortalidad por cáncer tanto en hombres como en mujeres<sup>20,31</sup>. Kuo et al., sin embargo, reportaron una asociación negativa entre los niveles de AUS y la mortalidad cuando los niveles de AUS estaban entre 0.3 a 0.4 mmol/l (5 a 6.9 mg/dl)<sup>18</sup>. Estos autores sólo reportaron una asociación positiva con la mortalidad por cáncer digestivo, respiratorio e intra-torácico<sup>18</sup>. Nuestros pacientes con cáncer digestivo característicamente tuvieron IMC normal con AUS normal, lo que pudiera estar en relación con la alteración en la absorción.

Los efectos del AUS no sólo dependen de su concentración, sino que están asociados a factores metabólicos ambientales y genéticos<sup>32</sup>. Otros autores no han detectado una asociación significativa del cáncer con la concentración de AUS<sup>20,33</sup> después de controlar factores confusores, por lo que ha propuesto que los niveles elevados de AUS pueden reflejar más bien un estilo de vida “no sano” con un incremento del riesgo de desarrollar cáncer, más que como un factor de riesgo independiente o como una sustancia carcinogénica<sup>20</sup>. Se ha visto que los niveles de AUS en la población general tienden a incrementarse, lo cual es debido a cambios en el estilo de vida<sup>34</sup>. Los niveles aumentados de AUS pueden constituirse en un valioso marcador a largo plazo<sup>20</sup>.

El AUS resultó más elevado en nuestros pacientes varones con cáncer como era de esperarse<sup>8</sup>, más la diferencia fue marcada a favor de no obesos (5.98 mg/dl vs. 4.64 mg/dl), lo que sugiere que la neoplasia per se, más que el estilo de vida del paciente con obesidad, está asociado a los niveles más altos de AUS, a pesar que el exceso de peso es factor de riesgo para ambos, el desarrollo de cáncer<sup>23-26</sup> y el aumento de las concentraciones de AUS<sup>3,16</sup>. Lo anterior también está apoyado por el hallazgo de niveles similares de AUS en pacientes obesos y no obesos mayores de 45 años, edad en la cual el cáncer resulta más frecuente, mientras que las concentraciones más elevadas de AUS fueron detectadas principalmente entre pacientes menores de 45 años y obesos (*figura 1*), en los cuales quizá tuvo un mayor efecto carcinogénico-metabólico el irregular estilo de vida de estos pacientes<sup>35,36</sup>.

En otro estudio, los niveles elevados de AUS se asociaron con menor riesgo de mortalidad por cáncer en hombres de la población general<sup>37</sup>; así mismo, se han asociado con una mayor sobrevida en cáncer de colon<sup>38</sup>; esto sugiere que el AUS actúa como el principal antioxidante, eliminando los radicales libres y estabilizando al ácido ascórbico<sup>38</sup>.

Cualquier lesión celular eleva el AUS, trayendo consigo un poderoso disparador de inflamación, los cristales de urato monosódico<sup>35</sup>. El ácido úrico activa el complejo inflamasoma NLRP3/ASC/Caspasa-1 (NAC), lo que lleva a la conversión de pro-IL-1 $\beta$  a su forma activa secretada<sup>35</sup>. El ácido úrico liberado por células agónicas no participa en el evento citotóxico inicial, pero recluta neutrófilos con amplificación de la inflamación<sup>39</sup>. Las mitocondrias disfuncionales neoplásicas a su vez activan el inflamasoma NAC, llevando a un incremento de las citocinas pro-inflamatorias promotoras de tumor<sup>36</sup>.

Podría suceder que la medicina moderna quizá ha minimizado el papel crucial del ácido úrico en la patogénesis de varias enfermedades incluido las neoplásicas. Ahora se pone énfasis en su papel en la generación de estrés oxidativo mitocondrial<sup>36</sup> sobre todo en aspectos nutricionales.

Disminuyendo el AUS por bloqueo el receptor XOR (xantina-oxidoreductasa) se provoca el desarrollo de tumores<sup>40</sup>. El XOR es una enzima ubicuita que cataliza la conversión de hipoxantina y xantina al ácido úrico. Se ha demostrado un incremento en su expresión en isquemia y en respuesta a niveles elevados de citocinas pro-inflamatorias<sup>41</sup>.

En estudios metabólicos, se ha asociado la regulación del ácido úrico a tres diferentes agregados de metabolitos<sup>42</sup>; además

de la conexión ya bien conocida con el metabolismo púrico, hay diferentes asociaciones con varios aminoácidos y hormonas esteroideas, con evidentes diferencias sexuales en 25 de los 38 metabolitos dentro de la red<sup>42</sup>. Dichos metabolitos mostraron dependencia a uricostáticos, que podrían representar nuevas vías y mecanismos moleculares regulatorios<sup>42</sup>.

Se deben descartar factores confusores subyacentes a desórdenes de comorbilidad que puedan ser responsables de una asociación entre los niveles de AUS y cáncer. Un incremento en el AUS ocurre como resultado del catabolismo púrico secundario a hipoxia tisular<sup>43</sup>. Una vez excluidos los pacientes con falla renal crónica, los niveles elevados de AUS pueden estar verdaderamente asociados con el incremento en la producción de ácido úrico.

La HU está asociada con una mala evolución en pacientes con falla cardíaca sin enfermedad renal crónica, pero no lo está en aquellos con enfermedad renal crónica, sugiriendo que la HU puede predecir pobres resultados cuando está relacionada a una actividad incrementada de la XO, pero no por falla en la excreción renal de ácido úrico<sup>44</sup>.

En nuestro estudio, los niveles de hemoglobina correlacionaron ( $p=0.007$ ) inversamente con la elevación de la concentración de AUS, sobre todo en mujeres, independientemente del IMC. Para buscar una relación entre el AUS y la hemoglobina es necesario excluir cualquier interferencia del efecto de la obesidad. Aunque una relación entre el ácido úrico y la hemoglobina ha sido notada entre pacientes con enfermedad cardíaca o respiratoria<sup>45</sup>, Acheson y O'Brien<sup>46</sup> fueron los primeros en reportar una correlación entre el AUS y los niveles de hemoglobina en la población general. Esta relación es directa y más prominente entre varones, contrario totalmente a nuestros hallazgos, una relación inversa y más prominente entre mujeres. Sin embargo, no existe profundización en la investigación sobre dicha relación en la literatura consultada.

Actualmente, el ácido úrico está bajo mucha investigación por los inmunólogos, ya que actúa como un DAMP (“damage-associated molecular pattern”)<sup>47</sup>. Es posible que los “patrones moleculares asociados a lesión” (“damage-associated molecular patterns” o DAMPs) participen en la carcinogénesis en pacientes obesos con cáncer que son menores de 45 años de edad. Matzinger en 1994<sup>48</sup> desarrolló la hipótesis del peligro, en la cual propuso que las células presentadoras de antígenos (APCs por sus siglas en inglés) pueden detectar las señales endógenas liberadas por las células y tejidos dañados (señales que luego llamó “DAMPs”) para disparar una respuesta inmune en ausencia de “pathogen-associated molecular patterns” (PAMPs), por ejemplo, bajo condiciones de esterilidad, lo que se ha denominado inflamación estéril. Existen varias sustancias endógenas que son candidatos DAMPs, incluyendo al ácido úrico<sup>39</sup> y se piensa que estas sustancias son liberadas de las células lesionadas que median las respuestas inflamatorias en ausencia de PAMPs.

El ácido úrico liberado por las células muertas induce inflamación por lo que es una señal endógena de peligro no redundante que regula la inflamación estéril in vivo<sup>39</sup>. Cualquier muerte celular o lesión tisular puede inmediatamente elevar los niveles por arriba de los requeridos para precipitación (70  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), trayendo consigo un poderoso disparador de inflamación, los cristales de urato monosódico<sup>49</sup>. Se ha reportado que el ácido úrico activa el complejo inflamasoma NLRP3/ASC/caspasa-1, lo que lleva a la conversión de pro-IL-1 $\beta$  en su forma activa secretada<sup>49</sup>. Las mitocondrias disfuncionales en las células neoplásicas activan el inflamasoma NLRP3, llevando a un incremento de las citocinas pro-inflamatorias promotoras de tumor<sup>50</sup>. El ácido úrico no participa en el evento citotóxico agudo inicial; los neutrófilos acuden al llamado del ácido úrico liberado por las células agónicas, llevando a una inflamación

amplificada<sup>51</sup>. Ha sido también demostrado que el ácido úrico promueve el rechazo inmune del tumor<sup>52</sup>, favorece la respuesta inmune de células T a antígenos<sup>53</sup>, y juega un importante papel en una inmunidad adaptativa<sup>54</sup>.

El hecho que la proporción de varones obesos 77.8% con melanoma (y cáncer de piel no melanoma) fue más elevada en nuestro estudio y como el melanoma característicamente tiene una estrecha relación con el sistema inmune, puede estar sucediendo que en casos con inflamación crónica como sucede en la obesidad, en los individuos varones que característicamente se encuentran más expuestos a carcinogénicos ambientales (irradiación solar) la respuesta inmune contra el cáncer esté disminuida, resultando en el desarrollo de una neoplasia cutánea agresiva.

## Conclusiones

Un AUS más elevado en varones con cáncer, marcadamente a favor de no obesos, sugiere que la neoplasia per se, más que el estilo de vida, se asocia a estos niveles altos. Los pacientes con cáncer digestivo característicamente se relacionaron a IMC normal y AUS normal, lo que puede estar en relación con alteración de la absorción. La significativa correlación inversa de la hemoglobina con el AUS en mujeres con cáncer, independiente del IMC, debe ser investigada.

## Bibliografía

1. Alvarez-Lario B, Macarrón-Vicente J. Uric acid and evolution. *Rheumatology*. 2010; 49: 2010-2015.
2. Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H, Shirakura T, et al. Uric Acid Secretion from Adipose Tissue and Its Increase in Obesity. *J Biol Chem*. 2013; 288:27138-27149.
3. Koenig W, Meisinger C. Uric acid, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases: Fueling the common soil hypothesis? *Clinical Chemistry*. 2008; 54:231-233.
4. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007; 120:442-447.
5. Wu L, Wu JT. Serum uric acid is a marker of inflammation and a marker predicting the risk of developing CVD, stroke, renal failure and cancer. *J Biomed Lab Sci*. 2008; 20:1-2.
6. Jee SH, Lee SY, Kim MT. Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004; 11:185-191.
7. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheumatism*. 2007; 57:816-821.
8. Guerciolini R, Szumlanski C, Weinshilboum RM. Human liver xanthine oxidase: Nature and extent of individual variation. *Clin Pharmacol Therapeutics*. 1991; 50:663-672.
9. Nongonierna AB, Fitzgerald RJ. Tryptophan containing milk protein-derived dipeptides inhibit xanthine oxidase. *Peptides*. 2012; 37: 263-272.
10. Albrecht E, Waldenberger M, Krumsiek J, Evans AM, Jeratsch U, Breier M, Adamski J, Koenig W, Zellinger S, Fuchs C, Klopp N, et al. Metabolite profiling reveals new insights into the regulation of serum urate in humans. *Metabolomics* 2014; 10:141-151.
11. Wu W, Dnyanmote AV, Nigam SK. Remote communication through solute carriers and ATP binding cassette drug transporter pathways: an update on the remote sensing and signaling hypothesis. *Mol Pharmacol*. 2011; 79: 795-805.
12. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78:6858-6862.
13. Barron E, Lara J, White M, Mathers JC. Blood-Borne Biomarkers of Mortality Risk: Systematic Review of Cohort Studies. *PLoS ONE*. 2015; 10(6):e0127550. 1/23.
14. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men—A prospective cohort study. *Arch Internal Med*. 2004; 164(14):1546-1551.
15. Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, Rapp K, Ruttman E, Concin H, et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: A prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2008; 125(2):232-239.
16. Wu CK, Chang MH, Lin JW, Caffrey JL, Lin YS. Renal-related biomarkers and long-term mortality in the US subjects with different coronary risks. *Atherosclerosis*. 2011; 216:226-36.
17. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med*. 1993; 14:615-631.
18. Kuo CF, See LC, Yu KH, et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:127-134.
19. Fini MA, Elias A, Johnson RJ et al. Contribution of uric acid to cancer risk, recurrence, and mortality. *Clin Transl Med*. 2012; 1:1-16.
20. Strasak AM, Rapp K, Hilbe W, Oberaigner W, Ruttman E, Concin H, et al. Serum uric acid and risk of cancer mortality in a large prospective male cohort. *Cancer Causes Control*. 2007;

18:1021-1029.

21. Petersson B, Trell E. Raised serum urate concentration as risk factor for premature mortality in middle aged men: relation to death from cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; 287:7-9.
22. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauserbraun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19:2407-2413.
23. Carmichael AR. Obesity and prognosis of breast cancer. *Obes Rev*. 2006; 7: 333-340.
24. Samanic C, Chow WH, Gridley G, Jarvholm B, Fraumeni JF Jr. Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes Control*. 2006; 17: 901-909.
25. Ceschi M, Gutzwiller F, Moch H, Eichholzer M, Probst-Hensch NM. Epidemiology and pathophysiology of obesity as cause of cancer. *Swiss Med Wkly*. 2007; 137: 50-56.
26. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 579-591.
27. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm E, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett W. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med*. 1995; 122:327-334.
28. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:283-289.
29. Ames BN, Cathcart R, Schweirs E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78:6858-6862.
30. Strasak AM, Lang S, Kneib T, Brant LJ, Klenk J, Hilbe W, Oberaigner W, et al. Use of penalized splines in extended Cox-type additive hazard regression to flexibly estimate the effect of time-varying serum uric acid on risk of cancer incidence: A prospective, population-based study in 78,850 men. *Ann Epidemiol*. 2009; 19(1):15-24.
31. Edlinger M, Nagel G, Hilbe W et al. Associations of serum uric acid and gamma-glutamyltransferase with cancer in the Vorarlberg health monitoring and promotion programme (VHM&PP)—a short review. *Mag Eur Med Oncol*. 2011; 4: 50-54.
32. Alvarez-Lario B, Macarron-Vicente J. Is there anything good in uric acid? *QJM*. 2011; 104:1015-1024.
33. Kolonel LN, Yoshizawa C, Nomura AMY, Stemmermann GN. Relationship of serum uric acid to cancer occurrence in a prospective male cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994; 3:225-228.
34. Rho YH, Zhu Y, Choi HK. The epidemiology of uric acid and fructose. *Semin Nephrol*. 2011; 31:410-419.
35. Shi Y. Caught red-handed: uric acid is an agent of inflammation. *J Clin Invest*. 2010; 120(6):1809-1811.
36. Lanaspa MA, Sánchez-Lozada LG, Choi YJ, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem*. 2012; 287:40732-40744.
37. Taghizadeh N, Vonk JM, Boezen HM. Serum uric acid levels and cancer mortality risk among males in a large general population-based cohort study. *Cancer Causes Control*. 2014; 25:1075-1080.
38. Dziaman T, Banaszkiwicz Z, Roszkowski K, et al. 8-Oxo-7,8-dihydroguanine and uric acid as efficient predictors of survival in colon cancer patients. *Int J Cancer*. 2013; 10:1002.
39. Kono H, Chen C-J, Ontiveros F, Rock KL. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice. *J Clin Invest*. 2010; 120 (6): 1939-1949.
40. Kim AW, Batus M, Myint R et al. Prognostic value of xanthine oxidoreductase expression in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2011;71:186-190.
41. Jasim NA, Mehdi WA. Correlation Between E3 SUMO-Protein Ligase NSE2 (NSMCE2) with 5'-nucleotidase, XOR, Uric acid and Total protein in Patients with Atherosclerosis. *Adv in Nat Appl Sci*. 2015; 9(2): 67-75.
42. Albrecht E, Waldenberger M, Krumsiek J, Evans AM, Jeratsch U, Breier M, Adamski J, Koenig W, Zeilinger S, Fuchs C, Klopp N, et al. Metabolite profiling reveals new insights into the regulation of serum urate in humans. *Metabolomics*. 2014; 10: 141-151.
43. Elsayed NM, Nakashima JM, Poslethwait EM. Measurement of uric acid as a marker of oxygen tension in the lung. *Arch Biochem Biophys*. 1993; 302: 228-232.
44. Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD, Mujib M, Aban IB, Love TE, Sanders PW, et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J*. 2011; 32:712-720.
45. Lewis JG, Gardner JE. The relation of serum uric acid to haemoglobin level in patients with cardiac and respiratory disease. *J Clin Pathol*. 1960; 13:502-505.
46. Acheson RM, O'Brien WM. Dependence of serum-uric-acid on haemoglobin and other factors in the general population. *Lancet*. 1966; 2:777-778.
47. Ferguson TA, Choi J, Green DR. Armed response: how dying cells influence T-cell functions. *Immunol. Rev* 2011; 241: 77-88.
48. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*. 1994; 12: 991-1045.
49. Shi Y. Caught red-handed: uric acid is an agent of inflammation. *J Clin Invest*. 2010; 120 (6): 1809-1811.
50. Lanaspa MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and-independent fatty liver. *J Biol Chem*. 2012; 287: 40732-40744.
51. Kono H, Chen C-J, Ontiveros F, Rock KL. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice. *J Clin Invest*. 2010; 120(6): 1939-1949.
52. Hu DE, Moore AM, Thomsen LL, Brindle KM. Uric acid promotes tumor immune rejection. *Cancer Res*. 2004; 64: 5059-5062.
53. Ma XJ, Tian DY, Xu D, Yang DF, Zhu HF, Liang ZH, et al. Uric acid enhances T cell immune responses to hepatitis B surface antigen-pulsed-dendritic cells in mice. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 1060-1066.
54. Kool M, Soullié T, van Nimwegen M, Willart MA, Muskens F, Jung S, et al. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *J Exp Med*. 2008; 205: 869-882.



## ORIGINAL

# Hijas (< 20 años, con actividad sexual) y madres. Diferencias en edades de la menarquia y del primer coito. Estudio prospectivo de 1 año

J. López-Olmos<sup>a</sup>\*

<sup>a</sup> Unidad de Ginecología (Dr. López-Olmos). Centro de Especialidades de Monteolivete, Valencia (España).

\*Autor para correspondencia: Avda. Navarro Reverter, 4, 13<sup>a</sup> 46004-Valencia 607213220. Correo electrónico: jlopezo@sego.es

Recibido: 11 de junio de 2016

Aceptado: 21 de septiembre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Adolescentes,  
actividad sexual,  
edad menarquia,  
edad al primer coito.

### Resumen

Objetivo: Comparar las edades a la menarquia y del primer coito en mujeres < 20 años con actividad sexual, presentadas a la consulta como hijas solas o hijas con sus madres. Diseño: Estudio prospectivo de 1 año. Se establecieron dos grupos de pacientes: hijas solas, 40 casos, e hijas con madres (H+M), grupo pareado, 46 casos. A través de la entrevista personal se adquirieron los siguientes datos: edad, edad a la menarquia, fórmula menstrual, antecedentes médicos y quirúrgicos, IMC (índice de masa corporal), edad al primer coito, contracepción, vacunación de virus del papiloma (VPH: sí, no), motivo de consulta, actividad (estudia o trabaja). Y en la madre, además, paridad y edad a la menopausia (si procede). Resultados: Globalmente, las hijas son de 15-19 años, media 17 años. Edad a la menarquia, 9-16 años, media 12 años. Edad al primer coito, 11-19 años, media 15 años. IMC, entre 15 y 32, media 21. Presentaban oligomenorreas en 50%. En 20 % no usaban contracepción.

Las madres, de 32-63 años, media 47 años. Paridad media 2,36 (0-5). Edad a la menarquia, media 12 años. Edad al primer coito, media 18 años.

No hubo diferencias en la edad a la menarquia, pero sí hubo en la edad al primer coito: entre las hijas globalmente, 15,45 años, versus 18,30 años en las madres ( $p < 0,001$ ), y entre las hijas con madres, H+M, y sus madres, 16,17 años versus 18,30 años ( $p < 0,001$ ).

El coito fue anterior en las H+M (32 casos, 69,56%) que en sus madres. La diferencia entre edad de la menarquia y edad al primer coito en las H+M fue  $3,58 \pm 2,16$  años, y en las madres  $5,91 \pm 3,92$  años.

#### Conclusiones:

1. Hay diferencias en la edad al primer coito, entre hijas y sus madres,  $p < 0,001$ : más de 2 años antes, 16,17 versus 18,30 años.
2. La diferencia entre la edad de la menarquia y la edad al primer coito fue 3,18 años en las hijas globalmente, y 5,91 años en las madres ( $p < 0,001$ ).
3. Las hijas que tuvieron el primer coito a edad normal (16-18 años) comenzaron estudios universitarios,  $p < 0,05$ , más que las que inician el coito a edad más precoz.

## KEYWORDS

Adolescent, sexual activity, age of menarche, age of first intercourse.

## Daughters (< 20 years, with sexual activity) and mothers. Differences in age of menarche and age of first intercourse. Prospective study of one year

### Abstract

**Objective:** To compare ages of the menarche and the first intercourse in women of < 20 years sexually active, presented in the consult like daughters alone or daughters with mothers. **Design:** Prospective study of one year. We established two groups of patients: daughters alone, 40 cases, and daughters with mothers (D+M), paired group, 46 cases. By means of personal interview we obtain the facts. **Results:** The daughters in all are of 15-19 years (mean, 17 years). The age of menarche was 9-16 years (mean, 12 years). The age of first intercourse was 12-19 years (mean, 15 years). The mean BMI (body mass index) was 21 (range 15-32). The girls presented oligomenorrheas in 50 %. In 20% don't use contraception.

The mothers are of 32-63 years (mean, 47 years). The mean parity was 2,36 (range 0-5). The mean age of menarche was 12 years. The mean age of first intercourse was 18 years.

There were no differences in age of menarche between mothers and daughters (paired group). There were significant differences in age of first intercourse between in all daughters versus mothers, 15,65 years versus 18,30 years ( $p < 0,001$ ), and between D+M versus mothers, 16,17 years versus 18,30 years ( $p < 0,001$ ).

The coitus was before in D+M, in 32 cases (69, 56 %) to the mothers.

The difference between age of menarche and age of first intercourse in D+M was 3,18±2,16 years, but in the mothers was 5,91±3,92 years.

### Conclusions:

1. There were differences in age of first intercourse between D+M and mothers, 16,17 years versus 18,30 years ( $p < 0,001$ ).
2. The difference between age of menarche and age of first intercourse was 3,18 years in D+M, and 5,91 years in mothers ( $p < 0,001$ ).
3. The daughters with age of first intercourse normal (16-18 years) begin the university studies ( $p < 0,05$ ) more than those begin the coitus at more precocious age.

## Introducción

La virginidad en la mujer dejó de ser un valor de peso "social"<sup>1</sup> (por la religión, y antes del matrimonio), la joven tiene pesar si no ha tenido relaciones sexuales (RS) a los 18-20 años, como la mayoría de sus amigas. A más información, mejor: más atraso en el debut, más reflexión y cuidado (uso de contracepción), ya que debe ser una decisión libre y pensada.

Iniciar a temprana edad las RS influye la presión de los pares, la comunicación de TV e Internet, la deserción escolar y la disfunción familiar. El entorno familiar, nivel socioeconómico de la familia y problemas de convivencia familiar. En un estudio<sup>2</sup>, el aumento de riesgo fue: si el padre no trabaja (OR= 3,569), con estructura diferente de padres y hermanos (OR= 3,022), si la mamá fue madre adolescente (OR= 2,815), y si había problemas de convivencia (OR= 1,946).

La comunicación sexual Madre-Hija (M-H) es importante en la pubertad. Los temas obligados serían: en Biología, los cambios del cuerpo, la menstruación, la erección y eyaculación; en Prevención: la decisión de ser sexualmente activa, las formas de evitar la presión sexual, el uso del condón, la anticoncepción de emergencia. Y los riesgos asociados: embarazo no planificado, necesidad de aborto, enfermedades de transmisión sexual (ETS) y el VIH-SIDA (virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de la inmunodeficiencia adquirida).

Algunos padres no platican de los tópicos sexuales con sus hijas antes del debut sexual<sup>3</sup>, más del 40% tienen coito sin haber discutido estos temas. Los clínicos deben facilitar la comunicación proporcionando información a los padres y estimulando para que hablen precozmente<sup>4</sup>. La importancia de la comunicación M-H se refleja en que las hijas que no platican con sus madres son más jóvenes al primer coito, usan menos la píldora o el condón y tienen más abortos electivos<sup>5</sup>.

La comunicación antes del inicio sexual se asocia a prevención de riesgos y prácticas seguras<sup>6</sup>. Se debe promover la comunicación padres-adolescentes precoz porque tiene un impacto positivo. La comunicación M-H protege de conductas de riesgo sexual<sup>7</sup>, influyen los valores culturales y la raza/etnia. Las de raza negra tienen más disconfort para la comunicación. Las latinas y asiáticas tienen menos discusión sobre sexualidad, pero quieren conocer más el estado sexual de la hija.

### En general influyen<sup>8</sup>:

- Las actitudes de los padres sobre el sexo: restrictiva/autónoma.
- La conducta marital, y de crianza de los padres: separación, divorcio, nuevo matrimonio.
- El ambiente religioso del hogar: sexo prematrimonial, actividad sexual.
- La educación y el trabajo de los padres: ausencia de los padres, madre que trabaja.

A más educación e ideas liberales, mayor aceptación de la sexualidad premarital. Los padres tienen mayores aspiraciones para los hijos y desean menor experiencia sexual. Importan mucho los valores de la madre y el ejemplo. Con familia estable, menos sexo premarital y primer coito a mayor edad, pero esto cambia cuando falta el padre, o la madre es más permisiva, por divorcio o nuevo matrimonio, o trabaja con más oportunidades de nuevas RS.

En este trabajo se estudian hijas < 20 años con actividad sexual que han asistido a la consulta sola o con sus madres, para comparar las edades en que tuvieron la menarquia y su primer coito de forma prospectiva, a lo largo de 1 año.

## Material y métodos

Desde el 1-8-14 hasta el 31-12-15, en la consulta de Ginecología del autor en el Centro de Especialidades de Monteolivete

(Valencia), se han recogido todos los casos de mujeres < 20 años con relaciones sexuales (RS) de coito vaginal. Se clasificaron en dos grupos: 1) las que han venido acompañadas de su madre, grupo Hija-Madre (H+M), consta de 46 casos, y 2) las que han venido solas, grupo Hijas solas, consta de 40 casos.

A través de la entrevista personal se recopilan todos los datos de la historia clínica, en primer lugar a la interesada consultante, la hija, mientras ésta se preparaba para la exploración, y tras solicitar el consentimiento informado, se entrevistó a la madre en el caso de H+M, con la finalidad de conseguir datos ciertos sin interferencias emocionales.

Los datos requeridos a las hijas, de ambos grupos, fueron: edad, edad a la menarquia, fórmula menstrual, antecedentes médicos y quirúrgicos, índice de masa corporal (IMC), edad al primer coito, uso de contracepción, vacunación VPH, contra el virus del papiloma (sí, no), motivo de consulta y actividad : estudia o labora.

Los datos requeridos a las madres del grupo 1 fueron los mismos, excepto la vacunación VPH, e incluyendo también la paridad (hijos y abortos), y la edad a la menopausia (si procedía).

Las hijas eran todas nuligestas y sin antecedentes obstétricos, excepto dos que tenían un aborto previo: la nº 34 del grupo 2 (Hijas solas), G1 P0 A1, de 17 años; y la nº 39, del grupo 2, de 16 años, G1P0A1, pero que se diagnosticó con la ecografía vaginal de gestante de 9 semanas, de forma inesperada.

En el estudio estadístico, los datos cuantitativos se presentan como rango, media y desvío estándar. Se comparan con la t de Student. Los datos apareados del grupo 1, H+M, hijas, y madres, se comparan con la t de Student para datos apareados. Los datos cualitativos se expresan en porcentajes y se comparan con la X<sup>2</sup>. Siempre se considera la significación estadística con una p < 0,05.

## Resultados

La serie consta de 46 casos del grupo 1, H+M, hijas y madres, y 40 casos del grupo 2, H solas.

**Tabla 1.** Hijas + Madre versus Hijas solas

	HIJAS+MADRE (n=46)			HIJAS SOLAS (n=40)			SE	
	RANGO	MEDIA	DESVIO	RANGO	MEDIA	DESVIO	t	p
<i>Edad</i>	15-19	17,58	1,1	15-19	17,95	1,06	1,85	NS
<i>Edad a la menarquia</i>	9-16	12,43	1,65	10-16	12,32	1,42	0,35	NS
<i>Edad al primer coito</i>	13-19	16,17	1,33	11-19	15,65	1,64	1,73	NS
<i>IMC</i>	15,8-32,17	21,21	3,44	16,22-30,47	20,88	3,09	0,47	NS
<i>Fórmula menstrual:</i>	N	%		N	%			p
<i>Normal</i>	21	45,65		18	45			NS
<i>Oligomenorreas</i>	23	50		20	50			NS
<i>Polimenorreas</i>	1	2,17						NS
<i>Amenorrea</i>	1	2,17		2	5			NS
<i>Contracepción:</i>								
<i>No</i>	10	21,73		7	17,5			NS
<i>condón</i>	27	58,69		22	55			NS
<i>Píldora</i>	9	19,56		9	22,5			NS
<i>Anillo vaginal</i>				2	5			NS
<i>Vacuna VPH</i>								
<i>No</i>	5	10,86		6	15			NS
<i>Si</i>	41	89,13		34	85			NS
<i>Motivo consulta :</i>								
<i>Revisión</i>	10	21,73		15	37,5			NS
<i>Oligomenorreas</i>	10	21,73		7	17,5			NS
<i>Dismenorrea</i>	7	15,21		3	7,5			NS
<i>Amenorrea</i>	4	8,69		1	2,5			NS
<i>Polimenorreas</i>	2	4,34		4	10			NS

SE: significación estadística

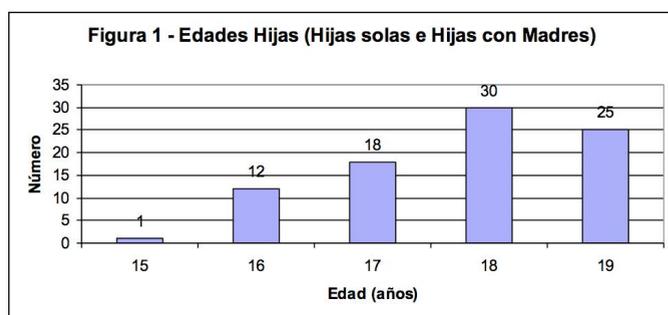
NS: No significativo

IMC: índice de masa corporal

Fuente: concentrado de datos del autor.

En la tabla 1 se compararon los dos grupos, en cuanto a hijas. No hay diferencias en ningún parámetro, lo que indica que son dos muestras pertenecientes a la misma población: hijas. Globalmente, la media de edad fue 17 años (15-19). La media de edad a la menarquia, 12 años (9-16). La media de edad al primer coito, 15 años (11-19). El IMC medio 21 (15-32). La fórmula menstrual era normal en 45%, pero presentaban oligomenorreas en 50%. En 19,76% no usaban contracepción. En 57% utilizaba el preservativo y en 20% la píldora contraceptiva. Todas estaban vacunadas contra el VPH, excepto 5 casos en el grupo 1 (10,86%) y 6 casos en el grupo 2 (15%), sin diferencias significativas. El motivo de consulta fue: revisión en 29%, oligomenorreas en 20%, dismenorrea en 11,62%, amenorrea en 5,81% y polimenorreas en 7%.

En la figura 1 el histograma de edad presenta la serie completa de las hijas.



Fuente: concentrado de datos del autor.

**Tabla 2.** Hijas-Madres. Datos de las madres.

	RANGO	MEDIA	DESVIO
Edad	32-63	47,65	5,93
Edad a la menarquia	9-16	12,39	1,62
Edad al primer coito	13-31	18,3	3,45
IMC	20,14-44,17	25,5	4,25
Gestaciones	0-8	3,04	1,5
Partos	0-5	2,36	1,01
Abortos	0-6	0,69	1,28
Edad a la menopausia	44-55	49,2	4,08

IMC: índice de masa corporal

Fuente: concentrado de datos del autor.

En la tabla 2 se presentan los datos de las madres del grupo 1. La edad media fue 47 años (rango 32-63). La media de edad a la menarquia fue 12 años, y la media de edad al primer coito fue 18 años. El IMC medio 25,50. La paridad media, 2,36 (rango 0-5). La media de abortos, 0,69 (rango 0-6). La media de edad a la menopausia (sobre 12 casos de 46) fue 50 años (rango 44-55).

**Tabla 3.** Diferencias Hijas-Madres

	HIJAS			MADRES			SE	
	RANGO	MEDIA	DESVIO	RANGO	MEDIA	DESVIO	t	p
Edad	15-19	17,58	1,1	32-63	47,65	5,93		
Edad menarquia	9-16	12,43	1,65	9-16	12,39	1,62	0,12	NS
Edad primer coito	13-19	16,17	1,33	13-31	18,3	3,45	4,09	0,001
IMC	15,8-31,17	21,21	3,44	20,14-44,17	25,5	4,25	5,36	0,001

IMC: índice de masa corporal

SE: significación estadística

NS: no significativo

DIFERENCIAS HIJAS GLOBAL ( + Madre y solas ) versus MADRES:

	HIJAS GLOBAL			MADRES			SE	
	RANGO	MEDIA	DESIVIO	RANGO	MEDIA	DESIVIO	t	p
Edad menarquia	9-16	12,37	1,53	9-16	12,39	1,62	0,07	NS
Edad primer coito	11-19	15,91	1,48	13-31	18,3	3,45	4,68	< 0,001

EDAD PRIMER COITO

HIJAS + MADRE ( N= 46)

	n	%
Antes	32	69,56
Igual	7	15,21
Después	7	15,21

MEDIA , 2,13  
DESIVIO, 3,42

IC 95 % : 2,13  
( 1,86 - 2,4)

t ( datos  
emparejados ) =  
15,21  
p< 0,001

Tabla 4. Hijas-Madres diferencias (II)

OBESIDAD (IMC > 30)

HIJAS		MADRES		X <sup>2</sup>	p
Caso n°	IMC	Caso n°	IMC		
27	30,88	2	36,25	0,7	NS
37	32,17	27	44,17		
		39	30,53		
Total : 2 4,34%		Total : 4 8,69%			

Fuente: concentrado de datos del autor.

En la tabla 3 se presentan las diferencias entre hijas y madres del grupo 1. Las edades a la menarquia fueron 12,43 y 12,39 años, sin diferencias. Las edades al primer coito fueron 16,17 y 18,30 años, con diferencia significativa, p< 0,001. Las hijas, en la actualidad, debutan en el sexo a una edad anterior.

Al calcular con los datos apareados de hijas y madres, en la edad al primer coito, la media de las diferencias, vemos que el coito fue antes en las hijas en 32 casos (69,56 %), al mismo tiempo en 7 casos ( 15,21%) y después de la madre en 7 casos (15,21%). La t de los datos apareados es 15,21, p< 0,001. Confirma que las hijas tienen en la actualidad el comienzo de su actividad sexual antes que lo tuvieron sus madres. En una media de 2,13±3,42 años. El IC 95 % es 2,13(1,86-2,4).

Si comparamos ahora la edad al primer coito (en la edad a la menarquia, tampoco hubo diferencias), entre las hijas globalmente (86 casos) frente a las madres (46 casos), sigue habiendo diferencias significativas, t = 4,68, p< 0,001.

Fuente: concentrado de datos del autor.

En la figura 2, histograma de edades al primer coito, diferencias H+M y de la serie completa.

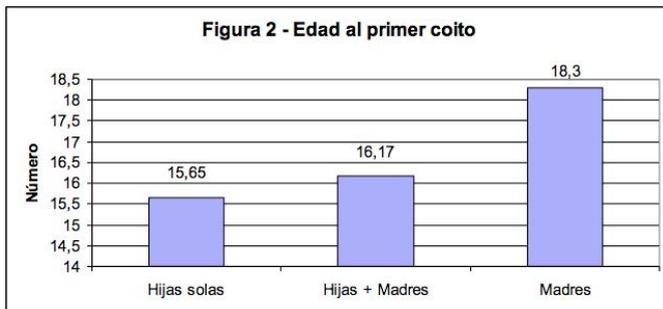
BAJO PESO ( IMC < 18,50)

HIJAS		MADRES		X <sup>2</sup>	p
Caso n°	IMC	Caso n°	IMC		
3	17,59			5,28	< 0,05
7	15,8				
14	16,99				
25	17,57				
30	16,55				
Total : 5 10,86%		Total : 0 0%			

IMC: índice de masa corporal  
NS: no significativo

Fuente: concentrado de datos del autor.

En la tabla 4 se observan las diferencias en el IMC, 21,21 versus 25,50, p< 0,001. En el IMC > 30, obesidad, se encuentran 2 casos de Hijas (4,34 %): n° 27, 30,88, y n° 37, 32,17, y 4 casos de madres (8,69 %): n° 2, 36,25; n° 27, 44,17; n° 37, 32,44 y n° 39, 30,53. Sin diferencias. Curiosamente, hay dos pares de hijas-madres, ambas obesas. En cambio, en el IMC < 18,50, delgadez o bajo peso, encontramos 5 casos en las Hijas (10,86%) frente a ninguno en las Madres, p< 0,05. Fueron los n°: 3 (17,59); n° 7 (15,80); n° 14 (16,99); n° 25 (17,57) y n° 30 (16,55).



**Tabla 5.** Edades al primer coito y estudios universitarios.

Edad primer coito	HIJAS GLOBALMENTE		ESTUDIOS UNIVERSITARIOS		SE
	N	%	N	%	
Precoz, < 16 años	31	36,04	7	22,58	X <sup>2</sup> =4,59 p < 0,05
Normal, 16-18 años	52	60,46	22	70,96	
Tardía, > 18 años	3	3,48	2	6,45	

SE: significación estadística

Fuente: concentrado de datos del autor.

Consideramos la edad de inicio del primer coito como: precoz, < 16 años; a tiempo o normal, de 16 a 18 años, y tardía, > 18 años. En la tabla 5 se observa esta distribución. Si se comprueba cuántas de cada grupo han alcanzado estudios universitarios (descontando las que aún no tienen la edad), vemos que hay diferencias significativas  $p < 0,05$  ( $X^2 = 4,59$ ), entre las < 16 años y las de 16-18 años al primer coito. Las que se han iniciado al coito a la edad normal, 16-18 años, realizan estudios universitarios, que las que inician el coito a edad más precoz.

Las diferencias entre la edad a la menarquia y la edad al primer coito entre H y M fue en las H,  $3,58 \pm 2,16$  años (entre 0 y 7), con un IC 95 %: 3,58 (2,98-4,18). Y en las M,  $5,91 \pm 3,92$  (entre 0 y 20), con un IC 95 %: 5,91 (4,8-7,02). Hay diferencia significativa  $p < 0,001$  ( $t = 3,58$ ). Es decir, las hijas tardan una media de 3,58 años desde la menarquia al primer coito, mientras que en las madres esa diferencia fue de 5,91 años. El caso más extremo, de 20 años de diferencia, en el grupo Madres, fue el nº 37, una mujer de 55 años, que tuvo la menarquia a los 11 años y el primer coito a los 31 años, cuando se casó.

### Discusión

En nuestro trabajo estudiamos dos grupos de mujeres < 20 años con actividad sexual. Uno, hijas solas, 40 casos. Y dos, H+M, 46 casos, grupo pareado. Globalmente, las hijas, H, son de 15-19 años, con media de 17 años. La media de edad a la menarquia fue 12 años (9-16). La media de edad al primer coito fue 15 años (11-19).

Las madres del grupo H+M, eran de 32-63 años, media 47 años. Paridad media, 2,36 (0-5). La media de edad a la menarquia fue 12 años, sin diferencias con sus hijas. La diferencia es en la edad al primer coito, H+M, 16,17 años, Madres, 18,30 años, ( $p < 0,001$ ). Hay diferencias también en el global de hijas, 15,65 versus 18,30 ( $p < 0,001$ ). Las hijas actualmente inician su debut sexual antes que sus madres, 2,13 años antes.

Con el desarrollo puberal, aparecen sentimientos y el deseo físico, así como el deseo de relaciones sexuales románticas, y maduración física e individual en la adolescencia. La edad de la menarquia depende de factores genéticos. La pubertad es el primer escalón en el proceso reproductivo, con el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, y el crecimiento del cuerpo y las mamas. El aumento de testosterona da el deseo sexual y el deseo de coito.

En un estudio<sup>9</sup>, a partir de 923 parejas de hermanas, incluyendo 145 gemelas monocigóticas y 115 gemelas dicigóticas, la edad a la menarquia fue 7-19 años (media, 12,23) y la edad al primer coito fue a 11-25 años (media, 16,49), cifras muy parecidas a las nuestras.

En otro estudio<sup>10</sup>, vieron los patrones de iniciación sexual, siendo la media al primer coito de 16 años, sobre 5989 varones y 6205 mujeres. Vieron que el coito vaginal en 1/3 (39 %) era lo primero, y luego las segundas conductas sexuales, aproximadamente en 1 año o al mismo tiempo, fueron el sexo oral-genital y el sexo vaginal en 41%, y posteriormente en

43%, sexo oral, vaginal y anal. Menos frecuente era iniciar un sólo tipo de actividad sexual o el sexo anal. Los de raza negra practican antes el sexo vaginal respecto a los blancos. Con baja socioeconomía, hay sexo precoz y patrones atípicos.

El sexo precoz se asocia a factores de riesgo<sup>11</sup>, tanto en el hombre como en la mujer: mayor nº de parejas sexuales y ETS, coito bajo influencia del alcohol, y problemas de excitación y orgasmo. El inicio precoz del sexo se asocia negativamente a la educación postsecundaria, sobre todo en la mujer<sup>12</sup>. Porque hay poco uso de condón, y aumenta el embarazo y las ETS.

El coito se considera: precoz, antes de los 16 años; típico, entre 16 y 18 años, y posterior, con > 18 años. Este tiempo del primer coito, predice la calidad y estabilidad de las relaciones románticas del joven adulto<sup>13</sup>. A más tarde, es un factor protector, con menor disatisfacción posterior. Hay menos matrimonios, menor cohabitación no marital y menor nº de parejas de adulto.

El primer coito es un evento de significación inmensa, personal y social, con implicaciones en la salud y posibles consecuencias negativas. En las últimas décadas, la edad ha ido disminuyendo. Podemos verlo por países o regiones, por ejemplo, en Reino Unido, la media es 16 años<sup>14</sup>, que es la edad del consentimiento sexual.

La coitarquia antes, se da:

- Con madre < 40 años
- Con dificultades familiares
- Si vive con un solo padre o ninguno
- Con poco control de los padres y tiene dinero de bolsillo
- Con menor estado socioeconómico y nivel educativo
- Varón de raza negra, y hembra de raza blanca
- No religiosos

En África, en Kenia<sup>15</sup>, se da la iniciación sexual precoz en los que no perciben el riesgo de contagio del VIH. El varón se ve presionado a la actividad sexual precoz para probar su madurez. La mujer tiene presiones sociales y de ambiente para no abstenerse. El programa de prevención del VIH tiene papel para retraso en la iniciación sexual. Solo "Di no" es insuficiente. Necesitan aprender a frenar las presiones.

Otro estudio en Nigeria, Kenia y Senegal<sup>16</sup>, en áreas urbanas. El inicio sexual con pareja no marital, a más educación hay menos iniciación sexual. El debut sexual es un punto de inflexión en la vida de la persona, hay exposición a riesgo de embarazo y de ETS-VIH. Se necesitan programas de prevención. En Nigeria y Senegal, las mujeres más pobres, tienen sexo precoz. En Kenia, las mujeres más ricas tienen sexo premarital, pero usan el condón. Las musulmanas tienen menos sexo premarital.

En Camerun<sup>17</sup>, con 1815 hombres y mujeres no casados, de 12-24 años, la media de coito fue a los 16,6 años. Hay asociación a la iniciación sexual precoz en la mujer, pero no en el hombre. La madre es la primera cuidadora y tiene la mayor influencia en la infancia, el padre se ocupa menos. La ausencia del padre influye con peor conducta en los adolescentes. Vivir con los dos padres da amor, protección, seguridad, confort, adaptación psicológica y emocional, y condiciones sociales aceptables. Cuando hay inestabilidad familiar y cambios (transiciones): divorcio, nuevo matrimonio, muerte de los

padres, SIDA, etc., se observa que la media de edad al primer coito si fue 18,7 años sin problemas familiares, cuando hubo una "transición familiar", la media fue 18,2 años. Cuando hubo 2 "transiciones familiares", la media fue 17,7 años. En la mujer aumenta el riesgo 32% en la infancia y 27% en la adolescencia. Hay que cambiar las circunstancias antes que las familias, acabar con la pobreza, y tener instituciones que protejan social, sanitaria y educativamente.

En la India<sup>18</sup>, en un estudio en 6 estados de la India, en 2006-2008, con entrevistas a 31 274 mujeres y 14 281 hombres, de 15-24 años; la edad de iniciación sexual premarital se dio en 1 120 mujeres y 1 110 hombres. En la mayoría con su pareja romántica. En la mayoría, sexo no protegido, y sexo forzado en muchas mujeres. Las mujeres se casan antes que los hombres, y tienen menos sexo premarital. La mujer está más sometida a las normas sociales. El uso del condón se da en 5% de mujeres y 18% de hombres.

En China<sup>19</sup>, la edad del debut sexual ha disminuido. En un estudio en 2009, con 22 288 jóvenes de 15-24 años, no casados. El sexo antes de los 18 años es raro (lo normal es 21-24 años), y más en áreas rurales que urbanas, y más en el oeste de China que en otras regiones. No hay que olvidar que en 1950-70, el gobierno regulaba las RS y la reproducción. Antes de 1980, el matrimonio era ilegal, antes de 23 años en la mujer y 25 años en el hombre en el medio rural, y antes de 25 años en la mujer y 28 años en el hombre en el medio urbano. A partir de aquí, pasó a ser legal con 20 años en la mujer y 22 años en el hombre. Ahora es más permisivo. Han influido las actitudes tradicionales sobre el matrimonio, y que el divorcio es raro en China.

Otro aspecto a considerar en el primer coito, es la evaluación del propio cuerpo. Un estudio noruego, con 1 449 mujeres y hombres entre 12-15 años, con seguimiento de 13 años<sup>20</sup>. En la adolescencia, el cuerpo cambia rápidamente. La media al primer coito fue 17,9 años en el hombre y 17,3 años en la mujer. La insatisfacción con el cuerpo (la imagen corporal es parte de la identidad en la adolescencia) puede dar depresión, problemas alimentarios, alcohol, delincuencia y primer coito precoz.

En la mujer, no influencia la probabilidad de coito durante los primeros 2 años, pero en los 5 años siguientes sí, la insatisfacción con el cuerpo aumenta la probabilidad de coito o llamada romántica constante. En el hombre, en cambio, no tiene influencia.

La obesidad aumentó de 5 a 18% entre los años 1970-2000. Influye en el ajuste psicosocial, resultados académicos, alcance socioeconómico y salud física. El sobrepeso de la adolescente da alienación social y discriminación, tiene pocos amigos, no experiencia en relaciones románticas, asociación negativa al primer coito con retraso, y depende del género, raza y etnia. La actividad sexual se postpone: con mayores aspiraciones académicas, religiosidad, con clima familiar positivo y con desaprobación materna del sexo.

En un estudio<sup>21</sup>, se vio que para el hombre la mujer obesa es la última elección, ya que busca el atractivo físico. Los de raza negra tienen mayor tolerancia. La obesidad tiene mayor prejuicio en los blancos que en los negros. Hay baja autoestima y se sienten menos atractivos.

En nuestra serie, al estudiar el IMC, en H+M, hubo diferencias  $p < 0,001$ , mayor en las madres que en las hijas, 25,50 versus 21,21. La obesidad se dio en 4 casos de M (8,69%) frente a 2 casos de H (4,34%). Curiosamente en 2 casos ( $n^{\circ}$  27 y 37) eran obesas madres e hijas. En cambio, hubo 5 casos (10,86%) en H versus ninguno en M, de delgadez o bajo peso ( $p < 0,05$ ).

En Suecia, país de fama liberal, se estudió el coito precoz y su relación con características de la salud reproductiva en la mujer en la edad media de la vida. La edad al primer coito fue 16,4 años en la mujer y 16,9 años en el hombre. Se estudió

una cohorte de 590 mujeres de 14 años, quedando 522 casos<sup>22</sup>, con seguimiento 29 años después, a los 43 años. Una subcohorte de 369 mujeres, tuvieron inicio precoz sexual y menor educación formal, dejando el hogar pronto. El inicio sexual precoz es predictor de embarazo adolescente, de embarazo que termina en aborto, de no uso de contracepción, y de tener más síntomas menstruales. En 13% necesitaron tratamientos de fertilidad. Las adolescentes no tienen madurez cognitiva y emocional necesaria para RS íntimas. No se consideran en riesgo, pero la contracepción juega un papel en la salud reproductiva.

En USA se estudió la relación entre la fertilidad y la escolaridad en los 8 años después de la enseñanza secundaria<sup>23</sup>. Con niños pronto y menos graduación en la escuela secundaria, son padres con menos ingresos y pobreza, o reciben asistencia social. Las que planean el embarazo para después de los 20 años, alcanzan mayores grados profesionales. La madre precoz reduce su escolaridad 2,5 años, y consigue el grado de bachiller en 30-40% menos. No continúan la educación postsecundaria, en relación con la decisión de fertilidad.

En nuestra serie, las hijas que tuvieron el primer coito a edad normal (16-18 años) llegaron a iniciar estudios universitarios,  $p < 0,05$ , más que las que inician el coito a edad más precoz.

Se estudió la iniciación contraceptiva antes (469 casos, 29%), al mismo tiempo (872 casos, 56%) o después (211 casos, 16%) del primer coito, y su relación con la futura salud sexual y reproductiva, en Francia, 2010-2011, en el estudio Fecond, con entrevistas por vía telefónica de 40 minutos, a 8645 individuos de 15-49 años, siendo 1552 mujeres  $< 30$  años<sup>24</sup>. La contracepción precoz contribuye a una contracepción con métodos efectivos y duración más tiempo. El embarazo no deseado es por no uso de contracepción, por uso inconsistente o por métodos no efectivos. La media de edad al primer coito fue 17 años (16,9-17,7). Las que utilizan la contracepción después del primer coito tienen embarazo no deseado en 34% y aborto en 19% (en general, en cambio, en 18 y 9%, respectivamente).

También se ha visto el primer coito en las descendientes de madres jóvenes, en un estudio<sup>25</sup> de embarazadas jóvenes de 12-18 años (media, 16,3 años), 71% negras y 29% blancas. Se revisaron en el embarazo, y las hijas a los 6, 10 y 14 años ( $n = 318$ ). La maduración precoz se asocia a sexo precoz en las hijas. Hay un camino intergeneracional de transferencia de riesgo de embarazo joven entre las hijas de madres jóvenes. Y así se perpetúa el ciclo de madres jóvenes. La edad al primer coito fue 14,3 años (6-17), y el embarazo, media 16 años (12-18). En las de raza negra hay mayor riesgo de drogas, de irse pronto de casa, de unirse a bandas, de dejar la escuela y de sexo precoz.

Finalmente, como conclusiones de nuestra serie, comparando H y M:

- Hay diferencias significativas,  $p < 0,001$ , en el primer coito, antes en la hija (16,17 años) que en la madre (18,30 años).
- El tiempo que pasa entre la menarquia y el primer coito, hay diferencia significativa,  $p < 0,001$ , menor en la hija (3,18 años) que en la madre (5,91 años).

## Bibliografía

1. Tablado, A. Sexualidad en la adolescencia, en Ginecología infanto-juvenil. Un abordaje multidisciplinario, de Giurgioyovich, A.J; de la Parra, I y Escobar de Fernández, M<sup>a</sup>. E. SAGIS, Buenos Aires: Ed Journal, 2015: 743-749.
2. Yago Simón, T y Tomas Aznar, C. ¿Influye la familia de origen en el embarazo no planificado de adolescentes y jóvenes? Prog Obstet Ginecol. 2015; 58: 118-124.
3. Beckett, M.K, Elliott, M.N, Martino, S, Kanouse, D.E, Corona, R; Klein, D.J y Schuster, M.A. Timing of parent and child communication about sexuality relative to children's sexual behaviour. Pediatrics. 2010; 125: 34-42.
4. Gallegos, E.C, Villaruel, A.M, Gómez, M.V, Julia Onofre, D y Zhou, Y. Sexual communication and knowledge among Mexican parents and their adolescent children. J Assoc Nurses AIDS Care. 2007; 18: 28-34.
5. Palatnik, A, Seidman, D.S. Survey of opinions of mothers and teenage daughters on sexual behaviour and contraception: descriptive study and literature review. Int J Women's Health. 2012; 4: 265-270.
6. Atienzo, E.E, Walker, D.M, Campero, L, Lamadrid-Figueroa, H, Gutiérrez, J.P. Parent-adolescent communications about sex in Morelos, Mexico: does it impact sexual behaviour? Eur J Contracept Reprod Health Care. 2009; 14: 111-119.
7. Meneses, L.M, Orrell-Valente, J.K, Guendelman, S.R; Oman, D, Irwin, Ch .E, Jr. Racial/ethnic differences in mother-daughter communication about sex. J Adolesc Health. 2006; 39: 128-131.
8. Thornton, A, Cambrum, D. The influence of the family on premarital sexual attitudes and behaviour. Demography. 1987; 24: 323-340.
9. Moore, S.R, Harden, K.P, Mendle, J. Pubertal timing and adolescent sexual behaviour in girls. Development Psychol. 2014; 50: 1734-1745.
10. Haydon, A.A, Herring, A.H, Prinstein, M.J, Halpern, C.T. Beyond age at first sex: patterns of emerging sexual behaviour in adolescence and young adulthood. J. Adolesc Health. 2012; 50: 456-463.
11. Sandford, Th .G.M, Orr, M, Hirsch, J.S, Santelli, J. Long-term health correlates of timing of sexual debut: results from a National US study. Am J Public Health. 2008; 98: 155-161.
12. Spriggs, A.L, Halpern, C.T. Timing of sexual debut and initiation of postsecondary education by early adulthood. Perspect Sex Reprod Health. 2008; 40: 152-161.
13. Harden, K.P. True love waits? A sibling-comparison study of age at first sexual intercourse and romantic relationships in young adulthood. Psychol Science. 2012; 23: 1324-1336.
14. Hawes, Z.C, Wellings, K, Stephenson, J. First heterosexual intercourse in the United Kingdom: a review of the literature. J Sex Res. 2010; 47: 137-152.
15. Tenkorang, E.Y, Maticka-Tyndale, E. Factors influencing the timing of first sexual intercourse among young people in Nyanza, Kenya. Int Fam Plann Perspect. 2008; 34:177-188.
16. Speizer, I.S, Kotso, J-C, DAVIS, J.T, Saad, A, Otai, J. Timing and circumstances of first sex among female and male youth from select urban areas of Nigeria, Kenya and Senegal. J. Adolescent Health. 2013; 53: 609-616.
17. Defo, B.K, Dimbuene, Z.T. Influences of family structure dynamics on sexual debut in Africa: implications for research, practice and policies in reproductive health and social development. Afr J Reprod Health. 2012; 16: 147-172.
18. Santhya, K.G, Acharya, R, Jejeebhoy, S.J y Ram, U. Timing first sex before marriage and its correlates: evidence from India. Cultur, Health, Sex. 2011; 13: 327-341.
19. Guo, W, Wu, Z, Qiu, Y, Chen, G, Zheng, X. The timing of sexual debut among chinese youth. Int Perspect Sex Reprod Health. 2012. 38: 196-204.
20. Kvalem, I.L, Von Soest, T, Traeen, B, Singaas, K. Body evaluation and coital onset: a population -based longitudinal study. Body Image. 2001; 8: 110-118.
21. Hsin, Y, Cheng, A, Landale, N.S. Adolescent overweight, social relationships and the transition to first sex: gender and racial variations. Perspect Sex Reprod Health. 2011; 43: 6-15.
22. Magnusson, C y Trost, K. Girls experiencing sexual intercourse early: Could it play a part in reproductive health in middle adulthood? J. Psychosomat Obstet Gynecol. 2006; 27: 237-244.
23. Stange, K. A longitudinal analysis of the relationship between fertility timing and schooling. Demography. 2011; 48: 931-956.
24. True, K, Bajos, N, Bohet, A, Moreau, C. Timing of contraceptive initiation and association with future sexual and reproductive outcomes. Hum reprod. 2014; 29: 1651-1658.
25. De Genna, N.M, Larkby, C, Cornelius, M.D. Pubertal timing and early sexual intercourse in the offspring of teenage mothers. J Youth Adolesc. 2011; 40: 1315-1328.



ORIGINAL

## Alteraciones morfológicas en riñones de ratas sometidos a isquemia reperfundición

E. Padilla-Rodríguez<sup>a</sup>, E. Vidor-Guerra<sup>b,\*</sup>, M. Betancourt-Valladares<sup>c</sup>, M. Guerrero-Betancourt<sup>d</sup>, D. Ramírez-Brizuela<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Universidad de Ciencias Médicas Las Tunas, Cuba

<sup>b</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey "Carlos J. Finlay". Facultad de Medicina, Cuba

<sup>c</sup> Universidad de Ciencias de Camagüey "Carlos J. Finlay". Facultad de Estomatología, Cuba

<sup>d</sup> Universidad de Ciencias de Camagüey "Carlos J. Finlay". Facultad de Medicina, Cuba

<sup>e</sup> Universidad de Ciencias. Camagüey, Cuba

\*Autor para correspondencia: Especialista del primer grado en Fisiología normal y patológica. Máster en medicina natural y bioenergética. Profesora asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey "Carlos Juan Finlay". Facultad de Medicina, Cuba. Correo electrónico: vidor@iscmc.cmw.sld.cu

Recibido: 17 de junio de 2016

Aceptado: 29 de septiembre de 2016

### PALABRAS CLAVE

fracción de  
área, fracción  
de elemento,  
glomérulos.

### Resumen

Fundamento: La isquemia reperfundición renal es un proceso en donde se involucra una serie de eventos que pueden conducir al daño y muerte celular. Objetivo: Determinar las modificaciones morfológicas que se producen en el riñón a medida que progresa el tiempo en el proceso de isquemia reperfundición. Métodos: Se utilizó como muestra un grupo de 35 ratas Wistar, machos, que fueron divididos en cinco grupos de siete ratas cada uno. Al subgrupo que no se le provocó isquemia se le denominó control (C) y al resto se les nombró experimentales (E). El subgrupo experimental E- I fue sometido a 15 minutos de isquemia, el E-II a 30 minutos, el E-III a 45 minutos y el E-IV a una hora. Luego se tomaron muestras de tejido renal para estudio morfométrico. Resultados: Se produjo una reducción significativa del número de glomérulos y de la fracción de área ocupada por estos tras isquemia reperfundición temporal de 15 minutos (E-I), la que parece ser reversible por la ligera mejoría observada tras 30 minutos (E-II) a partir del cual sigue recayendo hasta después de una hora de isquemia reperfundición (E-IV). Conclusiones: La combinación de isquemia con reperfundición supera el tiempo crítico para provocar lesión irreversible celular del tejido renal.

## KEYWORDS

area fraction,  
fraction of element  
glomerulo.

## Morphological changes in kidneys of rats subjected ischemia reperfusion

### Abstract

**Background:** renal ischemia reperfusion is a process that involves a series of events that can lead to cell damage and death. **Objective:** To determine the morphological changes that occur in the kidney as time progresses in the process of ischemia reperfusion. **Methods:** Used as showing a group of 35 male Wistar rats. This group of animals was divided into five groups of seven rats each. The subgroup that will not cause ischemia it was called control (C) and the rest of the subgroups were called experimental (E). E- experimental subgroup I was subjected to 15 minutes of ischemia, the E-II to 30 minutes, the E-III to 45 minutes and the E-IV one hour. After renal tissue samples were taken for morphometric study. **Results:** There was a significant reduction in the number of glomerulo and the area fraction occupied by these temporary ischemia reperfusion after 15 minutes (EI), which seems to be reversible by the slight improvement observed after 30 minutes (IBD) from the which continues to fall until after an hour of ischemia reperfusion (EIV). **Conclusions:** The combination of ischemia and reperfusion exceeds the critical time to cause irreversible cell renal tissue injury.

## Introducción

La isquemia reperfusion renal es un proceso clínicamente importante involucrado en varias enfermedades. La depresión energética que este proceso produce es el responsable de una cascada de eventos bioquímicos que conducen a la disfunción celular, al daño subletal y eventualmente a la muerte. Estudios realizados y publicados por Allen y Bayraktutan<sup>4</sup> en la revista International Journal of Stroke sobre la fisiopatología del estrés oxidativo y el daño que produce en el cerebro, recopilaron las principales evidencias de los últimos años, que vinculan las especies reactivas del oxígeno con los mecanismos fisiopatológicos que se presentan como resultado del proceso isquemia reperfusion que ellos expresaron. Los niveles excesivos de especies reactivas son actores importantes en la lesión por isquemia reperfusion. La exposición de las células renales al estrés oxidativo influye en la progresión de las enfermedades renales, éste aparece en células y tejidos cuando se rompe el equilibrio que existe entre sustancias prooxidantes y antioxidantes a favor de las primeras<sup>1-3</sup>.

Los parámetros morfométricos son una herramienta que permiten la mejor comprensión de procesos patológicos como son la inflamación-reparación, las atrofas, las hipertrofas y las hiperplasias, entre otros, evidenciando las relaciones entre los procesos de desarrollo-forma y estructura-función, motivos de estudio en el diagnóstico diario del anatomopatólogo.

Evaluar las modificaciones morfológicas que se producen a medida que progresa el tiempo en el proceso de isquemia reperfusion mediante novedosas técnicas morfométricas motivó la realización de esta investigación desarrollada en un modelo experimental de isquemia reperfusion renal en ratas. La evaluación de las alteraciones morfológicas del riñón sometida a isquemia reperfusion permitirá como objetivo: determinar el tiempo mínimo de lesión irreversible de las células renales que conlleva a una insuficiencia renal.

## Método

Se realizó un estudio morfométrico donde se utilizó como muestra un grupo de 35 ratas Wistar, machos, supuestamente sanas procedentes del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB) Habana, Cuba, con un peso de 180 +/- cinco gramos. Estos animales fueron mantenidos durante todo el estudio en condiciones de temperatura y humedad controlados según las normas éticas establecidas, incluyendo ciclos de luz-oscuridad, con alimentación y agua ad libitum. Las ratas se alimentaron diariamente con 25 g de pienso normal (dieta estándar CENPALAB).

Este grupo de animales fue dividido en cinco grupos de siete ratas cada uno. Al subgrupo que no se le provocó isquemia se le denominó control (C) y al resto se les nombró experimentales (E), los cuales fueron sometidos al mismo grado de isquemia utilizando un dispositivo de cierre en las arterias renales. La diferencia entre los cuatro subgrupos consistió en el tiempo de duración de la isquemia. El subgrupo experimental E- I fue sometido a 15 minutos de isquemia, el E-II a 30 minutos, el E-III a 45 minutos y el E-IV a una hora, inmediatamente después de transcurrido el periodo de isquemia se retiró el clan para provocar reperfusion, a cada animal se le realizó aclaramiento plasmático de inulina para medir intensidad de filtrado glomerular a través del método multicompartmental. La inulina se utiliza para medir intensidad de filtrado glomerular porque es una sustancia que se filtra, no se secreta, ni se reabsorbe por lo que su aclaramiento dará el valor exacto del filtrado glomerular. Luego se tomaron muestras de tejido renal para estudio morfométrico, se utilizaron 70 muestras de riñones derechos e izquierdos, 14 de las cuales pertenecieron al grupo control, el resto fueron divididas en grupos de 14 pertenecientes a cada grupo experimental (EI, EII, EIII, EIV) que fue sometido a isquemia reperfusion. Para realizar las mediciones se utilizó un sistema de testaje (la retícula) compuesto por 88 puntos que representa 17 248  $\mu\text{m}^2$ . Las imágenes se obtuvieron a través de un microscopio estereoscópico Mbc-10 con cámara digital DCM500 adosada con una resolución de 5 megapíxeles<sup>4-7</sup>. Se realizó la superposición del testaje en cuatro campos de la imagen calculada por riñón de los 7 animales por grupos, lo que representa 28 campos por grupos de estudio, se tomaron en consideración los puntos que se superpusieron sobre los glomérulos renales, los que fueron contados sirviendo de base para el cálculo de la fracción de elemento y la fracción de área, las cuales se definen de la siguiente forma:

- Fracción de elemento (fe): total de elementos que se observan en un campo de estudio. En esta investigación el elemento lo constituyen los glomérulos y se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$Fe = TPe / TPc$$

Donde: TPe es total de puntos contados en los elementos, TPc es total de puntos de la cuadrícula (88puntos)

- Fracción de área (Af): la proporción de área que ocupa un elemento en un área predeterminada de estudio. Su fórmula es:

$$Af = Fe \times Ac$$

Donde: Ac es el área asignada al punto (96  $\mu\text{m}^2$ )

Análisis estadístico: Los procedimientos se realizaron según lo aprobado por los comités internacionales para el cuidado de los animales, de acuerdo con las normas éticas establecidas para la experimentación animal (ICILAS, 2000). Después de realizado el estudio en los laboratorios de Ciencias Fisiológicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey y en el laboratorio del Policlínico Centro, y obtenido los resultados de cada una de las variables, se llenó la base de datos creada en el programa estadístico Microsoft Office Excel 2007, de lo cual resultaron las tablas plasmadas en la investigación, para resumir la información de las variables se utilizaron medidas de resumen y dispersión como la media y la desviación estándar. Se utilizó para el análisis el paquete estadístico SPSS para Windows. La información fue procesada utilizando el MedCalc versión 4.16g-Windows 95. Se realizó prueba de hipótesis donde se utilizó test de student y probabilidad.

## Resultados

La tabla 1 expresa el valor promedio y la desviación estándar de la fracción de elemento (glomérulos) y de fracción de área que éstos ocupan en los riñones derechos de cada grupo, observándose una clara disminución del elemento y del área del glomérulo, que no es muy apreciable entre los grupos de estudio, pero sí significativo entre el grupo control y los grupos de 15 y 60 minutos con una aparente recuperación del grupo de 30 minutos.

**Tabla 1.** Fracción de glomérulo y fracción de área de glomérulo en riñones derechos sometidos a isquemia reperfusion.

Grupos	Fracción de elemento		Fracción de área	
	Promedio	Desv. stand	Promedio	Desv. stand
Control	0,0832	0,0207	0,0163	0,0041
15 minutos	0,0349	0,0113	0,0069	0,0022
30 minutos	0,0410	0,0080	0,0080	0,0027
45 minutos	0,0316	0,0062	0,0127	0,0025
60 minutos	0,0345	0,0068	0,0083	0,0016

Fuente: experimento N=35 fracción de elemento: ( $\mu\text{m}^2$ ) fracción de área: ( $\mu\text{m}^2$ ) fracción de elemento: ( $\mu\text{m}^2$ ), fracción de área: ( $\mu\text{m}^2$ ).

La tabla 2 corresponde a la prueba de hipótesis para los riñones derechos donde se utiliza el test de student y la probabilidad, entre el grupo control y cada uno de los grupos experimentales resultando estadísticamente significativa mostrando que existe mayor fracción de elemento y de área en el grupo control que en los experimentales.

**Tabla 2.** Prueba de hipótesis riñones derechos.

Grupos	Control			
	Fracción elemento		Fracción área	
	T	P	T	P
15 minutos	5,419	0,0002	5,345	0,0002
30 minutos	5,013	0,0003	4,473	0,0008
45 minutos	6,318	0,0001	1,98	0,05
60 minutos	5,914	0,0001	4,809	0,0004

Fuente: experimento N=35 t: Test de student P: Probabilidad

La tabla 3 corresponde al análisis del valor promedio y la desviación estándar de la fracción de elemento (glomérulo) y de área que estos ocupan en los riñones izquierdos de cada grupo experimental presentando un comportamiento muy similar al de los riñones derechos, mostrando la reducción de la fracción de glomérulos y del área que estos ocupan, muy significativos entre el grupo control y el de los 15 y 60 minutos, con ligera recuperación morfológica en este caso de los grupos de 30 y 45 minutos.

**Tabla 3.** Fracción de glomérulos y fracción de área de glomérulos en riñones izquierdos sometidos a isquemia reperfusion.

Grupos	Fracción de elemento		Fracción de área	
	Promedio	Desv. stand	Promedio	Desv. stand
Control	0,0836	0,0164	0,0213	0,0042
15 minutos	0,0304	0,0027	0,0060	0,0005
30 minutos	0,0406	0,0080	0,0080	0,0041
45 minutos	0,0406	0,0080	0,0092	0,0018
60 minutos	0,0313	0,0061	0,0088	0,0017

Fuente: experimento N=35 fracción de elemento: ( $\mu\text{m}^2$ ) fracción de área: ( $\mu\text{m}^2$ )

La tabla 4 corresponde a la prueba de hipótesis para los riñones izquierdos donde se utiliza el test de Student y la probabilidad, entre el grupo control y los demás grupos experimentales resultando estadísticamente significativa al mostrar que existe mayor fracción de elemento y de área en el grupo control que en los grupos experimentales.

**Tabla 4.** Prueba de hipótesis riñones izquierdos.

Grupos	Control			
	Fracción de elemento		Fracción de área	
	T	P	P	P
15 minutos	8,469	0,0001	0,0001	0,0001
30 minutos	6,235	0,0001	0,0001	0,0001
45 minutos	6,235	0,0001	0,0001	0,0001
60 minutos	7,908	0,0001	0,0001	0,0001

Fuente: experimento N=35 t: Test de student P: Probabilidad

## Discusión

En la investigación que se presenta existen variaciones morfológicas en los riñones derechos a los 15 minutos de provocada la isquemia y al comienzo de la reperfusion, en los cuales disminuyen la cantidad de glomérulos y el área que estos ocupan en el campo de estudio. Si bien, no existen variaciones significativas entre los grupos experimentales en el tiempo sí es apreciable con respecto al control corroborándose en el análisis estadístico. Las consecuencias morfológicas de la lesión por isquemia reperfusion fueron similares en los riñones izquierdos.

Autores como Cotran, Kumar, Collins y Robbins<sup>1</sup> plantean que la pérdida de la fosforilación oxidativa que se produce en el proceso de isquemia, inmediatamente torna más lenta o detiene la generación de ATP. La falta de fuentes de energía provoca trastornos de la conservación de las membranas celulares y se

dificulta la actividad de las enzimas relacionadas, de la índole de la ATPasa, lo cual origina aumento de la permeabilidad de la membrana. Los balances intracelulares de iones y líquidos dependen de manera exquisita de un suministro ininterrumpido de energía, cuando ésta experimenta agotamiento, la bomba de sodio se entelentece o deja de actuar, ingresando el sodio continuamente a la célula, no pudiendo ser bombeado al exterior adecuadamente; de ésta manera la célula sufre tumefacción desplazando y destruyendo muchos de los glomérulos<sup>9</sup>. Curtis<sup>14</sup> explica que el lesión renal asociada a isquemia-reperusión es un proceso dinámico que implica daño en la vasculatura y los túbulos alterándose el oxígeno y los nutrientes a la célula epitelial, y la célula epitelial lesionada responderá mediante la producción de factores autocrinos que afectan su propia supervivencia se acumulan leucocitos y se produce descomposición del citoesqueleto, necrosis, descamación de las células viables, obstrucción tubular corroborando lo encontrado en esta investigación, incluso sólo a 15 minutos de isquemia ya se evidencia pérdida de glómerulos. Los cambios morfológicos en ambos riñones a los 30 minutos de isquemia no resultan tan evidentes como a los 15 minutos, lo que sugiere cierta recuperación o reversión del daño tisular observado inicialmente; lo que pudiera deberse al aporte del ATP procedente de la glucólisis anaerobia. En circunstancias de isquemia algunas células pueden volver a la glucólisis anaerobia, lo que en parte sostiene la concentración de ATP aunque no durante mucho tiempo corroborado por Vidor en su estudio<sup>2</sup> Investigaciones realizadas por González et al<sup>11-13</sup> plantean que el proceso de isquemia reperusión en los riñones produce daño a nivel de los túbulos renales. Hernández Iglesias et al<sup>8</sup> en su estudio histopatológico describe que el proceso de isquemia reperusión produce pérdida del ribete en cepillo, dilatación tubular, necrosis de las células epiteliales, la formación de cilindros en la luz tubular constituyendo marcadores morfológicos de daño renal, Serviddio et al<sup>10</sup> describe que la isquemia transitoria conduce a un patrón heterogéneo de daño a los tejidos en el riñón que un corto periodo de isquemia (<45 min) produce daños irreversibles en los segmentos distales de los túbulos proximales, mientras que los segmentos más proximales sufren lesiones reversibles. Aunque el presente estudio no consistió en el análisis de los organitos celulares y tampoco describe los cambios a nivel tubular, sí constata que después de los 30 minutos de isquemia con reperusión sobreañadida comienza a existir daño sin recuperación evidente en las células de los glomérulos, destruyéndolos y disminuyendo así el número y la fracción de área que ocupan estos en cada uno de los campos estudiados; sugiriendo que la combinación de isquemia con reperusión ha superado el tiempo crítico para provocar lesión irreversible.

Transcurridos los periodos isquémicos de 45 minutos y una hora, superado el tiempo crítico para la aparición de lesiones hipóxicas irreversibles a nivel renal se produjo una reducción notable de glomérulos además del daño que sobre éstos produce la reperusión, lo que se corresponde con lo descrito en investigaciones clínicas realizadas por Bağcık E et al<sup>15</sup> referidas a enfermedades renales de naturaleza isquémica. Los cambios moleculares y morfológicos descritos son imprescindibles para comprender las lesiones por isquemia, durante la cual el ATP se degrada en las células endoteliales y parenquimatosas a adenosín difosfato (ADP) y adenosín monofosfato (AMP). Las células epiteliales son relativamente impermeables a estos nucleótidos. Si la falta de oxígeno se prolonga el AMP se metaboliza a nucleósidos e hipoxantina. Estas purinas sí pueden difundir al exterior de las células renales isquémicas. Lo que provoca una pérdida de metabolitos de reserva para la resíntesis de ATP. Se han detectado altas concentraciones de hipoxantina tanto en la sangre venosa como en tejido renal. Además se produce una redistribución del hierro almacenado hacia formas de

mayor disponibilidad.<sup>1</sup> La reducción significativa que se produjo del número de glomérulos y de la fracción de área ocupada por estos tras isquemia temporal de 15 minutos y comienzo de la reperusión, la que parece ser reversible por la ligera mejoría observada tras 30 minutos a partir del cual sigue recayendo hasta después de una hora de isquemia renal y la existencia de una mayor fracción de glomérulos y del área que éstos ocupan en el grupo control que en los grupos experimentales pueden responder a la reperusión que se produjo antes de la extracción de los riñones durante el tiempo en el que transcurrió el aclaramiento plasmático. La misma no produce una protección frente a la falta de oxígeno, sino que conlleva a una lesión adicional en parte por la acumulación masiva de calcio en las mitocondrias, lo cual induce la apertura de un poro inespecífico transmembranal que lleva al desacoplamiento de la fosforilación oxidativa<sup>16</sup>. Por otro lado, en el riñón isquémico hay producción de hipoxantina, sustrato que cuando se restablece la oxigenación contribuye a la formación de ERO que provocan mayor daño hístico a nivel renal. Otro mediador proinflamatorio con acción directa a nivel del riñón, liberado durante el fenómeno de isquemia-reperusión es la endotelina-1, potente vasoconstrictor capaz de producir importante disminución del filtrado glomerular y alteraciones en la función tubular<sup>17-20</sup>.

**Conclusiones** Se produjo una reducción significativa del número de glomérulos y de la fracción de área ocupada por estos tras isquemia reperusión temporal de 15 minutos (EI), la que parece ser reversible por la ligera mejoría observada tras 30 minutos (EII) a partir del cual sigue recayendo hasta después de una hora de isquemia reperusión (EIV). Existió una mayor fracción de elemento y de área en el grupo control que en los grupos experimentales. La función renal decreció a partir de los 30 minutos de isquemia reperusión de forma progresiva.

## Bibliografía

1. Cotran, Kumar, Collins, Robbins. Patología estructural y funcional. 5 ed., Madrid, España: Editorial McGraw-HILL. Interamericana; 1999 p. tomo I. 12-15
2. Vidor Guerra E, García López V, Betancourt Valladares M, Barrera López OL, y del Risco Turiño C. Consecuencias funcionales en riñones de ratas sometidos a isquemia. Rev Cubana Invest Bioméd. 2006; 25(4).
3. Regueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda durante la sepsis. Med Intensiva. 2011; 35(7): 424-32.
4. Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. International Journal of Stroke. 2009; 4:461-70.
5. Puchades Montesa MJ, González Rico MA, Solís Salguero MA, Torregrosa Maicas I., Tormos Muñoz M.C., Sáez Tormo G. Estudio del estrés oxidativo en enfermedad renal avanzada. Nefrología. 2009; 29(5):464-473 | doi:10.3265/Nefrología.2009.29.5.5493.en.full
6. Resco Zequeira M, Rodríguez Rodríguez M, Sánchez Rodríguez IO, Vega González MS, Caracterización morfoestereológica de la citología del Fibroadenoma de mama. Primer congreso virtual de Ciencias Morfológicas. Noviembre 2012
7. Sanz Pupo NJ, Ríos Hidalgo N, Seguí Sánchez M, Díaz Rojas PA, Fernández Sarabia PA. La digitalización de imágenes aplicadas a la anatomía patológica. Experiencias en la provincia Holguín, Cuba Rev Cubana Invest Biomed. 2006, 25(4). Disponible en [http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol25\\_4\\_06/ibi01406.htm/](http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol25_4_06/ibi01406.htm/). Consultado el 1 de diciembre de 2015.
8. Fernández Iglesias A, González Nuñez L, Calunga Fernández JL, Rodríguez Salgueiro S, Santos Febles E. Poscondicionamiento con ozono en un modelo de isquemia-reperusión renal. Pruebas

funcionales y morfológicas. *Nefrología*. 2011; 31:464-70, doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.May.10873.

9. Guyton y Hall. *Tratado de Fisiología Médica*. 10 ed. 2011 Elsevier España, SL. Insuficiencia renal aguda y crónica. Unidad V. Capítulo 31: 399-410.

10. Serviddio G, Dawide RA, Gesvaldo L, Tamburra R, Di Palma AM, Rollo T. Postconditioning is an effective strategy to reduce renal ischaemia- reperfusion injury. *Rev Nephrol Dial Trnsp*. 2008, 23:504-512.

11. González Núñez L, Rodríguez Salgueiro S, Fernández Iglesias A, Santos Febles E. Effects of ozone oxidative postconditioning on renal tubular epithelial cells against ischemia reperfusion injury in rats. *Acta microscópica*. 2010, 19:264-70.

12. Linfert D, Chowdhry T, Rabb H. Lymphocytes A and ischemia reperfusion injury. *Rev Transplant*. 2009, 23(1):1-10.

13. González Nuñez L, Leiva Pantoja E, Rodríguez Salgueiro S, Calunga Fernández JL, Valdés Prieto T, Fernández Iglesias A et al. El preconditionamiento oxidativo con ozono protege los túbulos proximales de la corteza renal del daño por isquemia reperfusion. X Congreso Virtual Hispanoamericano de anatomía patológica 2009.

14. Curtis FG, Galbao Vianna PT, Viero RM, Fiorio PM, Muniz da Silva L, Cerqueira Braz JR et al. Dexmedetomidine and S(+). Ketamine in ischemia and reperfusion injury in the rat kidneys. *Acta Cir. Bras*. 2011; 26 (3).

15. Bagcik E, Ozkardesler S, Boztas N, Ugier B, Akan M, Guneli M, et al. Efectos de la Dexmedetomidina en conjunto con el preconditionamiento isquémico remoto en la lesión de isquemia-reperfusion renal en ratones. *Rev. Bras. Anestesiología*. 2014; 64(6): 382-390.

16. Sumbria RK, Klein J, Bickel U. Acute Depression of Energy Metabolism after Microdialysis Probe Implantation is Distinct from Ischemia-Induced Changes in Mouse Brain. *Neurochem Res*. 2011 Jan; 36(1):109-116.

17. Jin R, Yang GJ, Li GH. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol*. 2010 May; 87(5):779-789.

18. Costa-Hong V, Aparecido Bortolotto L, Jorgetti V, Consolim-Colombo F, Krieger E M, Galvão de Lima JJ. Estrés Oxidativo y Disfunción Endotelial en la Enfermedad Renal Crónica. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92(5):398-403.

19. Calunga Fernández JL. Precondicionamiento oxidativo con ozono en el daño renal por isquemia-reperfusion. [Tesis presentada en opción del título de Doctor en Ciencias Médicas]. Ciudad de la Habana, Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón; enero, 2009.

20. Salvadori M, Rosso G, Bertoni E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. *World J Transplant*. 2015 Jun 24; 5(2): 52-67.



## ORIGINAL

# Un viejo paradigma: El ejercicio aeróbico a 4000 msnm ¿Es útil o no?

M. L. Márquez-López<sup>a</sup> \* H. M. Tlatoa-Ramírez<sup>a</sup>, H. L. Ocaña-Servín<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidad Autónoma del Estado de México, México

\* Autor para correspondencia: Centro de Medicina de la Actividad Física y el Deporte. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, México. Correo electrónico: lizetcilla79@hotmail.com

Recibido: 13 de julio de 2015

Aceptado: 24 de junio de 2016

### PALABRAS CLAVE

Grandes alturas,  
deporte aeróbico.

### Resumen

La adaptación a una nueva altura sobre el nivel del mar, es un proceso fisiológico que se inicia ante la exposición a la altura y se caracteriza por taquipnea para mantener la adecuada oxigenación de la sangre, taquicardia para asegurar el transporte de oxígeno hacia las células y poliglobulia con incremento en la concentración de hemoglobina. El objetivo de esta investigación es determinar el comportamiento de la taquipnea, taquicardia y tensión arterial en marchistas universitarios en un campamento a 4000msnm, durante 24 días en la Paz, Bolivia, partiendo de una altitud de 2680msnm (altura de la ciudad de Toluca, Estado de México). Método: Estudio cuasi-experimental en marchistas de la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM): con un periodo mínimo de 1 año de preparación, con antecedentes de exposiciones previas a altitudes de 4000msnm.

Los registros fueron hechos en la Paz, Bolivia a la llegada y los subsecuentes en condiciones basales en posición supina o en decúbito lateral. Resultados y conclusiones: Se estudiaron a 4 atletas: 3 del sexo masculino (75%) y 1 del sexo femenino (25%) con edades entre 20-24 años de edad. El tiempo global de adaptación en los 4 atletas fue de una semana, tiempo menor del reportado en la literatura. Sin embargo, en este estudio la frecuencia respiratoria fue el primer indicador en presentar adaptación entre 48-72 hrs; seguido de la saturación de oxígeno (6 días), la frecuencia cardiaca (8 días) y por último, la presión arterial con 10 días.

## KEYWORDS

High altitudes, aerobic sport.

## An old paradigm: Aerobic exercise at 4000 meters Altitude above Sea Level. Is it useful or not?

### Abstract

Adapting to a new height above sea level is a physiological process that begins at the altitude exposure and is characterized by tachypnea to maintain adequate oxygenation of the blood, tachycardia to ensure the transport of oxygen to the cells and polycythemia with increased hemoglobin concentration. The objective of this research was to determine the behavior of tachypnea, tachycardia and blood pressure in university marchers in a camp 4,000 m for 24 days in La Paz, Bolivia. Methods: A quasi-experimental study on marchers at the Autonomous University of the State of Mexico (UAEM) with a period of 1 year in the making, with a history of previous exposures to altitudes of 4,000 m. The records were made in La Paz, Bolivia on arrival and subsequent at baseline or lateral decubitus position. Results and conclusions: Three males (75%) and one female (25%) aged 20 to 24 years old were studied. The overall adaptation time in the 4 athletes was 1 week as reported in the literature, however in our study the respiratory date was the first indicator to present adaptation between 48 and 72 hours, followed by oxygen saturation (6 days), heart rate (8 days) and blood pressure last 10 days.

### Introducción

Cuando el organismo humano es sometido a una exposición a la altura, se ponen en marcha sistemas reguladores que se oponen al desequilibrio del medio interno, utilizando el margen de funcionamiento de diferentes órganos. La eficacia de los sistemas reguladores es estrictamente individual.

El medio ambiente de altura enfrenta al ser humano a diversas situaciones adversas: disminución de la humedad ambiental, la gran amplitud térmica, el difícil acceso, el viento, la elevada radiación solar. Dichos factores disminuyen el rendimiento físico en altitud.

Los ajustes funcionales en la mayoría de los casos pasan desapercibidos, pero en algunas personas pueden manifestarse, en éstas los síntomas se inician entre las 4 a 8 horas de su llegada a la altura, tienen un punto máximo entre las 24 y 36 horas, desapareciendo, en algunos casos, con medidas muy simples, entre las 72 a 96 horas de la llegada a la altura.

La falta de aclimatación se presenta en un número reducido de personas, especialmente sensibles a la hipoxia hipobárica o con antecedentes de patología, cuyos síntomas o signos se magnifican en la altura. De una manera general existen conocidos factores favorecedores o predisponentes para la falta de aclimatación, como son:

- Sensibilidad individual
- Ascenso rápido
- Edad entre 14 y 18 años
- Hiposensibilidad al estímulo hipoxia
- Aclimatación previa
- Obesidad
- Tabaco (juega un rol mínimo)
- Enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas
- Enfermedades cardíacas

En algunos casos de la falta de aclimatación a la altura se presentan manifestaciones más o menos importantes, se habla del "Mal agudo de montaña" (MAM). Para altitudes que fluctúan entre los 4.000 y 4.500 m. Existen estudios que demuestran que para tal nivel de altura la incidencia de MAM oscila entre 43 y 83%.

Se puede reconocer la importancia de la relación entre la permanencia previa en la altitud y la velocidad de ascenso sobre la incidencia MAM para una altura 4.243 m. También se puede presentar Edema Pulmonar de Altitud; Edema Cerebral de Altitud; accidentes isquémicos, hemorrágicos o tromboembólicos; enfermedad crónica de montaña; entre otras<sup>1-4</sup>.

En promedio se puede esperar que el consumo máximo de oxígeno ( $VO_2$  máx), disminuya a medida que incrementa la altura, teniendo una disminución de 2% por cada 300m por encima del nivel del mar. Por ende a 3000 msnm el  $VO_2$  máx. de atletas bien entrenados será 20% menor del valor medido a nivel del mar<sup>5</sup>. Otros autores mencionan que a partir de los 1524 msnm el descenso va de 1.5 a 3.5% del  $VO_2$  máx. y a 6248 msnm el  $VO_2$  máx. es la mitad del valor registrado a nivel del mar.

La concentración muscular de fosfatos disminuye de manera proporcional a la captación de oxígeno disminuida, mientras

Tabla 1. Variables relacionadas en altitud<sup>1</sup>

VARIABLE	CAMBIO
Temperatura ambiental	Disminuye 2°C cada 300m de aumento en altitud
Humedad ambiental	Disminuye en forma variable según cambios de temperatura y condiciones climáticas, en general disminuye conforme aumenta la altitud
Radiación Solar	Aumenta un 10% cada 1000m de aumento en altitud
Radiación Ultravioleta	Aumenta un 35% cada 1000m de aumento en altitud

La aclimatación o adaptación a la nueva altura sobre el nivel del mar es un proceso fisiológico que se inicia inmediatamente ante la exposición a la altura y se caracteriza fundamentalmente por una taquipnea para mantener la adecuada oxigenación de la sangre, una taquicardia para asegurar el transporte de oxígeno hacia las células y, posteriormente una poliglobulia e incremento en la concentración de hemoglobina. Estas manifestaciones mayores están acompañadas por una serie de ajustes que el organismo efectúa en sus funciones para responder adecuadamente a la menor presión de oxígeno en el aire ambiental.

que los capilares tienen una mayor concentración en el músculo esquelético, reduciendo la distancia para la difusión de oxígeno entre la sangre y los tejidos, aumentando la mioglobina hasta 16% después de la aclimatación. Con un aumento del número de mitocondrias y en la concentración de las enzimas requeridas para la transferencia aeróbica de energía; aumentando el almacenamiento de oxígeno en los músculos específicos y facilitando la provisión y utilización intracelular de oxígeno, especialmente a  $PO_2$  tisulares bajas<sup>6</sup>.

### Tiempo requerido para la aclimatación

Este periodo depende de la altura. La aclimatación puede acelerarse activamente con el aumento paulatino de las diferentes cargas físicas de entrenamiento, al igual que cuanto sea mayor la preparación general previa. Como guía general se logra de 14 a 15 días de estancia a alturas de hasta 2300m; posterior a ello por cada 610m adicionales se requiere una semana más, para una adaptación completa hasta una altura de 4572 msnm. La aclimatación se pierde de 2 a 3 semanas posteriores al descenso, con una disminución inicial del rendimiento durante los primeros días<sup>5, 6, 7</sup>.

### Frecuencia Ventilatoria (FV)

Se considera que el aumento de la respiración es la más clara e inmediata respuesta a la altitud por la reducción de la presión arterial de oxígeno, manteniéndose elevada durante un año o más; mientras se mantenga a dicha exposición hipobárica. La  $PaO_2$  disminuida activa los quimiorreceptores ubicados en la bifurcación carotídea y en el arco aórtico, lo que modifica la actividad inspiratoria, incrementando la ventilación alveolar. Durante la hiperventilación el  $CO_2$  es expulsado, lo que incrementa la  $pO_2$  y el pH de la sangre sistémica al actuar el efecto Haldane<sup>7</sup>.

Esta hiperventilación (es mayor en niveles submáximos en comparación con el nivel del mar) que por un lado tiende a corregir la hipoxemia, por otro produce una disminución de la presión parcial de  $CO_2$  arterial, es decir, una alcalosis respiratoria. Esta alcalosis respiratoria produce efectos que se contraponen con una adecuada aclimatación: disminuye la capacidad de respuesta del centro respiratorio a la hipoxemia y desplaza a la izquierda la curva de disociación de la hemoglobina, dificultando el aporte de  $O_2$  a los tejidos. Para contrarrestarla se produce una mayor excreción renal de bicarbonato, generando una compensación metabólica y así, se restaura el equilibrio ácido-base. Pero esto puede generar un problema, ya que la pérdida de reserva alcalina total disminuye la capacidad sanguínea de tamponar ácidos. Siendo este uno de los factores que puede modificar la respuesta láctica al ejercicio en altitud. Por ejemplo, al exponerse a alturas de 3,048m la  $PCO_2$  cae aproximadamente a 24 mmHg y durante una presencia prolongada a mayores alturas alcanza los 10 mmHg<sup>8</sup>.

Así, el aumento de la ventilación lleva asociado un aumento del equivalente ventilatorio ( $VE/VO_2$ ), lo que en cierta medida es ineficiente desde el punto de vista metabólico, pero permite mantener niveles adecuados de  $VO_2$ .

El  $VO_2$  requerido a una intensidad de ejercicio determinada es similar en la altura como en el nivel del mar, pero en hipoxia aguda, los valores submáximos de ventilación, FC, GC y acumulación de lactato son mayores. En cambio, si comparamos estas mismas variables al mismo % del  $VO_{2\text{máx}}$  ( $VO_2$  relativo) en una altitud determinada, los valores serán similares que a nivel mar. (5) Después de permanecer una semana en altitud, la capacidad buffer disminuye, debido a la excreción urinaria de bicarbonato.

Una vez alcanzada la aclimatación se compensa de esta forma el pH sanguíneo y el flujo sanguíneo cerebral retornan a valores casi normales; mejorando la capacidad de transporte y utilización de oxígeno, acrecentando la capacidad aerobia<sup>6</sup>.

### Frecuencia Cardíaca (FC)

Debido a la facilidad de esta determinación, la frecuencia cardíaca se emplea a menudo como índice de la función circulatoria tanto en condiciones de reposo como de ejercicio.

Con la exposición aguda a la hipoxia hipobárica se producen algunos cambios cardiovasculares. La frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco aumentan tanto en reposo como en ejercicio submáximo (50% por arriba de los niveles a nivel de mar), y disminuyen en ejercicio máximo. En cambio, el volumen sistólico habitualmente disminuye o se mantiene igual a todas las intensidades de ejercicio a consecuencia de la disminución del volumen plasmático, esto afecta la capacidad de realizar ejercicios prolongados de alta intensidad durante la exposición aguda a la altitud. Por otro lado, a nivel de la vasculatura pulmonar se produce un aumento de las presiones.

El volumen plasmático disminuye debido, principalmente, a una redistribución hídrica hacia el espacio intracelular, y en algún grado a la deshidratación debida a la hiperventilación en un ambiente con escasa humedad ambiental. Pudiendo contribuir otro tipo de factores como la ingesta, sudoración etc., este puede disminuir hasta un 20% durante los primeros días de estadía en altitud.

Este aumento de la FC podría estar mediado por un aumento de la actividad simpática, de las catecolaminas circulantes<sup>6, 8</sup>.

### Presión Arterial (PA)

La respuesta tensional al esfuerzo dependerá también de las resistencias periféricas: la PA sistólica aumentará en respuesta al incremento en Gasto cardíaco (GC), mientras que los valores de PA diastólica permanecerán sin modificar o descenderán ligeramente en respuesta a la disminución de las resistencias sistémicas.

### Saturación parcial de oxígeno ( $SpO_2$ )

La oximetría de pulso mide la saturación de oxígeno en la sangre, pero no mide la presión de oxígeno ( $PaO_2$ ), la presión de dióxido de carbono ( $PaCO_2$ ) o el pH. Por tanto, no sustituye a la gasometría en la valoración completa de los enfermos respiratorios. Sin embargo, supera a la gasometría en rapidez y en la monitorización de estos enfermos. Los aparatos disponibles en la actualidad son muy fiables para valores entre el 80 y 100%, pero su fiabilidad disminuye por debajo de estas cifras.

Se ha sugerido la oximetría de pulso como la quinta constante vital, junto con la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la temperatura.

La oximetría de pulso proporciona las siguientes ventajas:

- Proporciona una monitorización instantánea, continua y no invasiva.
- No requiere de un entrenamiento especial. Es fácil de usar.
- Es fiable en el rango de 80-100% de saturación que es el más interesante en la práctica clínica.
- Además informa sobre la frecuencia cardíaca y puede alertar sobre disminuciones en la perfusión de los tejidos.
- Es una técnica barata y existen aparatos portátiles muy

manejables.

• La gasometría es una técnica cruenta, que produce dolor y nerviosismo durante a extracción, dando lugar a hiperventilación, lo que puede llevar a sobreestimación de la oxigenación<sup>9</sup>.

**Adaptación a nivel periférico**

Los cambios adaptativos que se producen a nivel periférico han generado gran controversia. Inicialmente se había planteado que la adaptación a la altitud producía una serie de cambios a nivel muscular que semejaban a aquellos producidos por el entrenamiento. Se había observado aumento de la densidad capilar, de la mioglobina, enzimas oxidativas y de las mitocondrias. Esto se fundamentaba en estudios realizados en nativos de altura y animales, y no en deportistas que entrenan en altitud. Estudios más recientes han demostrado que el aumento de los capilares ocurría por disminución del diámetro de las fibras musculares (atrofia de la altura) y no por aumento de los capilares. El aumento de mitocondrias, enzimas oxidativas y mioglobina se asociarían al entrenamiento y no a la aclimatización a la altitud, ya que en individuos que suben a altitud y no entrenan, se ven cambios en sentido contrario a los del entrenamiento.

**Cambios en el metabolismo**

Al llegar a la altura se produce un aumento del metabolismo basal, lo que tiende a normalizarse con estadías más prolongadas. Con la aclimatización se produce un progresivo aumento en la contribución relativa de la oxidación de las grasas para satisfacer los requerimientos energéticos en reposo (esto es más marcado en ejercicio, como veremos más adelante). El aumento de la norepinefrina desde las primeras horas de la estadía en altitud estimula la lipólisis a nivel del tejido adiposo, liberando ácidos grasos libres (AGL) y glicerol en la sangre. Esta mayor disponibilidad de AGL y su utilización como sustrato energético a nivel de los músculos tiene como resultado un ahorro del glicógeno muscular. Probablemente estos cambios en la actividad simpática juegan algún rol en las adaptaciones cardiovasculares de la aclimatación. Se pierden considerables cantidades de agua, principalmente en forma de vapor, por la exhalación, provocando una gran disminución del peso corporal y hemoconcentración<sup>10, 11</sup>.

Tabla 2. Cambios a hipoxia hipobárica<sup>4, 10, 11</sup>:

Sistema	Inmediato	Largo plazo
Pulmonar	Taquipnea	Taquipnea
Ácido-base	Alcalosis por reducción del CO2 de la hiperventilación	Excreción urinaria de base y una concomitante reducción de las reservas alcalinas
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento de la frecuencia cardiaca submáxima.</li> <li>• Incremento del gasto cardiaco submáximo</li> <li>• El volumen sistólico sigue siendo el mismo o ligeramente disminuido.</li> <li>• La frecuencia cardiaca máxima sigue siendo la misma o ligeramente disminuida.</li> <li>• El gasto cardiaco máximo sigue siendo el mismo o ligeramente disminuido.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La frecuencia cardiaca submáxima sigue siendo elevada.</li> <li>• El gasto cardiaco submáximo cae por debajo de los niveles a nivel del mar.</li> <li>• Disminuye el volumen sistólico.</li> <li>• Frecuencia cardiaca máxima disminuida.</li> <li>• Gasto cardiaco máximo disminuido.</li> </ul>
Hematológicos	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Decremento en volumen plasmático.</li> <li>• Incremento del hematocrito.</li> <li>• Incremento de la concentración de Hemoglobina.</li> <li>• Incremento de células rojas totales.</li> </ul>
Tisulares	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posible incremento en la capilarización de músculo. esquelético</li> <li>• Incremento de 2-3 DPG de la hemoglobina.</li> <li>• Incremento de mitocondrias.</li> <li>• Incremento de enzimas aeróbicas.</li> </ul>

## Clasificación de altitud

Terrados (1994), señala una clasificación de la altitud dependiendo de criterios biológicos donde se habla de baja altitud cuando el sujeto se encuentra a una altura de hasta 1000 m. sobre el nivel del mar (msnm) .En ella las persona sanas no van a sufrir ningún tipo de modificación tanto en reposo como en ejercicio.

*Media altitud* cuando los valores oscilan entre 1000 y 2000 msnm. Teniendo lugar determinados efectos físicos que afectan al rendimiento deportivo.

*Alta altitud* (grande) cuando el sujeto en cumbres situadas entre 2000 y 5500msnm. En estos niveles se producen diversas modificaciones fisiológicas en reposo, siendo estos más acentuados durante el esfuerzo físico<sup>12</sup>.

Si se parte de un nivel de residencia de 2680 msnm, el organismo ya cuenta con adaptaciones necesarias para un adecuado aporte de oxígeno que se vería en competencias a esta misma altura comparado con atletas que vengan de alturas inferiores. Por lo que el objetivo de esta investigación fue determinar el comportamiento de la aclimatación de marchistas universitarios en un campamento a 4000msnm, durante 24 días en la Paz, Bolivia, partiendo de una altitud de 2680msnm que es la altura de la ciudad de Toluca, Estado de México.

## Método

Se realizó un estudio cuasi-experimental en 4 marchistas representativos de la Universidad Autónoma del Estado de México

(UAEM); en el periodo competitivo de 2008, con residencia en la ciudad de Toluca. Fueron incluidos en el estudio los atletas del equipo de marcha de la UAEM que tuvieran entre 18 y 24 años de edad, con un periodo mínimo de 1 año de preparación, con antecedente de exposiciones previas a altitudes de 4000msnm y que asistieron al campamento de altura realizado en la Paz, Bolivia en diciembre de 2007, de donde se obtuvieron los datos. Los registros fueron hechos en la Paz, Bolivia, a la llegada y el segundo registro el mismo día 4 de diciembre posterior al descanso en condiciones basales; los subsecuentes en condiciones basales en posición supina o en decúbito lateral. Un día de estancia consistía para el atleta en levantarse para tomar un desayuno ligero a las 6 hrs, salida a la primera sesión a las 7 hrs regreso a las 10-13 hrs dependiendo la carga del trabajo y el lugar del mismo que variaba desde 1 hora hasta 3 de camino. Posteriormente se realizaba otra ingesta alimenticia entre 13-14 hrs para realizar la segunda carga de entrenamiento a las 16 hrs, generalmente era trabajo técnico, de baja intensidad o de recuperación, el cual se realizaba cerca de las instalaciones del hotel, el regreso variaba entre 17-18 hrs para realizar la cena como a las 20 hrs y la hora de descanso a criterio del atleta a partir de ese momento. Se realizó estadística descriptiva e inferencial con t pre y pos prueba. Los datos basales fueron obtenidos en registro previo en la ciudad de México.

## Resultados y discusión

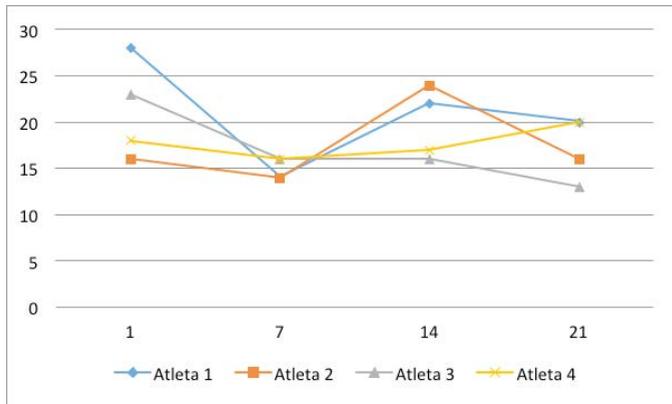
Se estudiaron 4 atletas, 3 del sexo masculino (75%) y 1 del sexo femenino (25%) con edades comprendidas entre 20-24 años de edad con promedio  $21.5 \pm 2.5$ . Se muestran los resultados de las cifras de tensión arterial (TA), frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) al primer día de la llegada, a los 7, 14 y 21 días, así como los valores de la oximetría de pulso (SaO<sub>2</sub>) (tabla 3).

Tabla 3. Cifras de signos vitales y peso en los 4 atletas por semana

Signo	Día/atleta	1 (femenina)	2 (masculino)	3 (masculino)	4 (masculino)
TA en mmHg	1	110/50	110/72	130/90	120/76
	7	110/78	90/60	110/80	110/80
	14	90/62	102/70	104/72	110/80
	21	98/78	108/80	110/80	118/78
FC en lpm	1	85	77	42	86
	7	57	86	70	57
	14	42	52	60	59
	21	53	51	40	47
FR en rpm	1	28	16	23	18
	7	14	14	16	16
	14	22	24	16	17
	21	20	16	13	20
SpO <sub>2</sub> en %	1	82	84	88	90
	7	92	90	92	90
	14	89	90	90	86
	21	93	90	90	83
Peso en kg	3	53.5	53	51.5	50
	7	65	65	65	61
	14	65	63	64	64
	21	69	66.5	65.5	62

Fuente: directa.

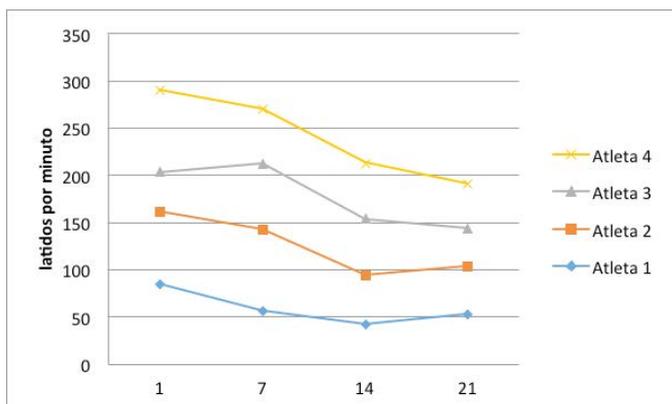
Se muestran las gráficas grupales del comportamiento de la frecuencia ventilatoria, frecuencia cardiaca, presión arterial y saturación de oxígeno (SpO2) para determinar el comportamiento durante la aclimatación.



Gráfica 1. Frecuencia Respiratoria de Marchistas Universitarios a 4000msnm.

Fuente: concentrado de datos del autor.

La frecuencia respiratoria se mantuvo en rangos de 11 hasta 28 respiraciones por minuto, llama la atención que empiezan los valores a recuperarse en las primeras 48 hrs, en el entendido que los 4 atletas realizaron entrenamiento desde el primer día de su llegada al campamento. Para el día 4 de estancia los valores estaban por debajo de la media, y a partir de ahí se mantuvieron con variaciones de  $\pm 10\%$ . Del día 14 al 16 de estancia se presenta una elevación por arriba de 16 respiraciones por minuto para volver a descender alcanzando los rangos menores a esta. Lo anterior debido a que ante una exposición hipóxica hipobárica con la consecuente disminución de la presión de oxígeno debido a la ley de Dalton (leyes generales de los gases) llega menor cantidad de oxígeno a los tejidos, lo que activa quimiorreceptores que a su vez dan aumento de la frecuencia respiratoria. Por qué el fenómeno se presenta después de una aparente adaptación en la primera semana, quizá sea por la altura en msnm sea necesario dar mayor reposo al organismo para no disminuir sus propias reservas energéticas, como se pudo demostrar en otra gráfica que el peso comenzó a disminuir después de la primera semana.

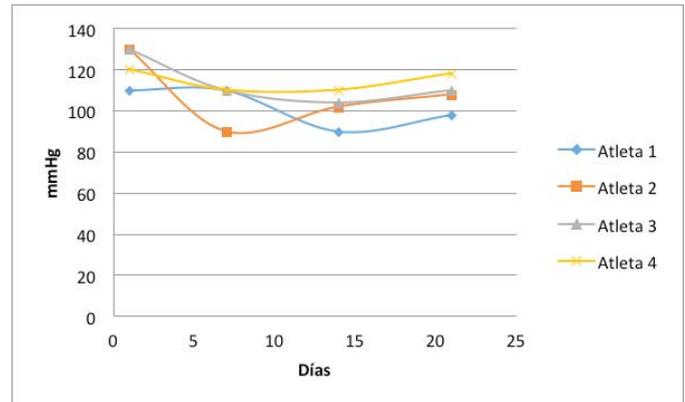


Gráfica 2. Frecuencia Cardiaca de Marchistas Universitarios a 4000msnm.

Fuente: concentrado de datos del autor.

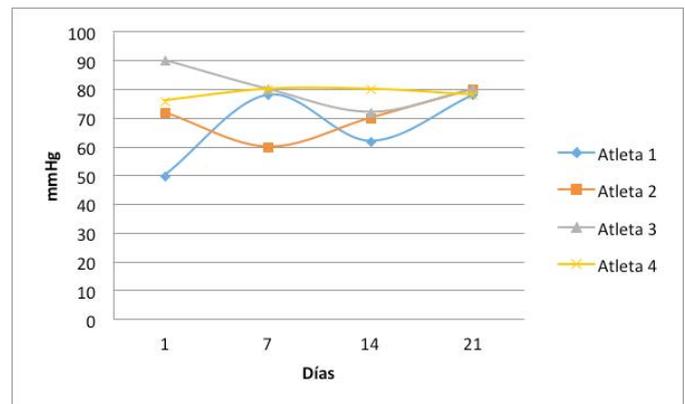
Se registraron frecuencias cardíacas en un rango de 39 hasta 70 latidos por minuto, con una media de 57 latidos por minuto, iniciando con rangos dentro de parámetros normales en tres de los cuatro atletas hasta el día 6 de estancia, posteriormente fueron evidentes los valores bradicárdicos; para el otro atleta desde el inicio comenzó con valores bradicárdicos y a partir del día de 5 al 7 mostró una elevación llegando a 70 latidos por minuto para regresar a cifras de bradicardia el día 8 de estancia junto con el resto de los atletas.

En la siguiente gráfica, se muestra el comportamiento de la TA de los 4 atletas durante su estancia:



Gráfica 3. Presión Arterial Sistólica en Marchistas Universitarios a 4000msnm.

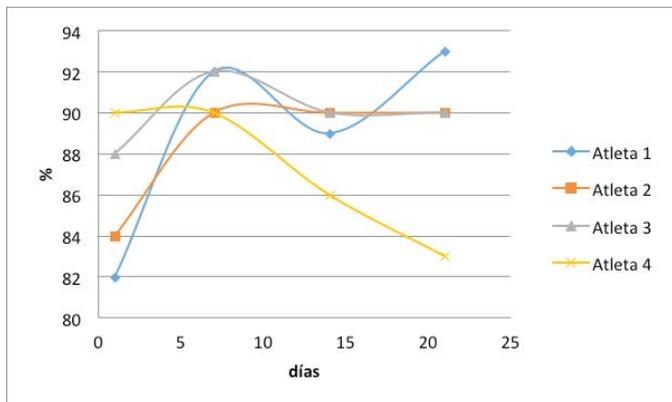
Fuente: concentrado de datos del autor.



Gráfica 4. Presión Arterial Diastólica en Marchistas Universitarios a 4000msnm.

Fuente: concentrado de datos del autor.

La presión arterial sistólica mostró valores de 90 a 130mmHg encontrándose dentro de parámetros normales, con una media de 106 mmHg. Para el día 4 de estancia hasta el día decimo se registraron presiones arteriales sistólicas más bajas que el resto de registros, sin un patrón característico. Mientras la presión arterial diastólica tuvo una media de 71mmHg, los rangos variaron desde 50 hasta 88 mmHg, dichas cifras se registraron en dos atletas diferentes, a la llegada a la altitud de la Paz, Bolivia. Con variaciones a partir de ahí hasta el día 10 de estancia sin una característica específica y a partir del día 11 mostró una elevación del 10 al 20% para tender a permanecer en cifras constantes.



Gráfica 5. Saturación de Oxígeno en Marchistas Universitarios a 4000msnm

Fuente: concentrado de datos del autor.

La saturación de oxígeno mostró un evidente descenso a la llegada de 96-95% como valores habituales en los atletas aún en la ciudad de Toluca a 2680 msnm a valores de 82-90%, pero para el tercer día de estancia la saturación en todos se encontraba entre 91 a 92%, de ahí en adelante las cifras se mantuvieron normales.

### Conclusiones

El tiempo global de adaptación en los 4 atletas fue de 1 semana menor a lo reportado en la literatura, sin embargo, en este estudio la frecuencia respiratoria fue el primer indicador en presentar adaptación entre 48 y 72 hrs, seguido de la saturación de oxígeno (6 días), la frecuencia cardíaca (8 días) y por último la presión arterial con 10 días. De acuerdo con la fisiopatología de los eventos de mal de montaña y edema de grandes alturas que se presentan posteriores a las 48 hrs de estar en la gran altitud, por encima de los 3000 msnm. Los eventos fisiológicos de adaptación en sanos y en atletas deben ser muy parecidos. En este caso los atletas ya tenían antecedente de haber estado en alturas similares por lo que pudieron continuar con su entrenamiento.

Este parámetro de ajuste respiratorio a las 48 hrs es lo que debe tomarse en serio para los deportistas que acuden a eventos de competencia en lugares por encima de los 2,500 msnm, en donde la decisión será jugar en las primeras 24 hrs o bien hasta las 72 hrs, considerando el periodo crítico de cambios en el sujeto las 48 hrs.

### Bibliografía

- McArdle W, Katch F, Katch V. Fundamentos de fisiología del ejercicio. 2ª ed., España: McGraw-Hill Internacional; 2004.
- Astrand O y Rodahl K. Fisiología del Trabajo Físico. Bases Fisiológicas del Ejercicio. 3ª ed., Buenos Aires: Médica Panamericana; 1992.
- Vargas M, Osorio J, Jiménez D, et al. Mal Agudo de Montaña a 3500 y 4250 m. Un estudio de la incidencia y severidad de la sintomatología. Rev Med Chile Supl Santiago. Feb 2001; 129(2):166-172.
- Wilmore J y Costill D. Fisiología del esfuerzo y del deporte. 5ª ed., España: Paidotribo, 2005.
- Bowers R y Fox E. Fisiología del Deporte. 3ª ed., México: Médica Panamericana, 1998.
- McArdle W, Katch F, Katch V. Exercise Physiology. Energy, Nutrition and Human Performance. Philadelphia: LEA & FEBIGER. 1990; 322-330.
- Instituto Nacional de Deportes, Educación Física y Recreación. Bioquímica de los ejercicios físicos. La Habana, Cuba: Pueblo y Educación, 1981.
- Mendoza, A. Funcionamiento e Importancia del Sistema Bicarbonato/CO2 en la regulación del pH sanguíneo. Ciencia Ergo Sum. 2008; 15(002): 55-160.
- Department of Emergency Medicine, University of Cincinnati. Pulse oximetry: principles and limitations. The American Journal of Emergency Medicine. 1999; 17(1):59-67.
- Rodríguez V. Respuesta cardíaca en reposo y durante el esfuerzo submáximo, en el proceso de aclimatación a la altura, implicaciones para el entrenamiento. Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. 2002; 2:235-243.
- López-Chicharro J y Fernández A. Fisiología del Ejercicio. 2ª ed., Madrid: Panamericana, 1998.
- Terrados N, Gutiérrez A. Fisiología de la actividad física y el deporte. Barcelona: Interamericana. El entrenamiento en altitud. INFOCOES, 1994.



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# La tuberculosis: un enemigo a vencer en la segunda mitad del siglo XXI

H. L. Ocaña-Servín<sup>a,\*</sup>, A. Hinojosa-Juárez<sup>a</sup>, A.E. Hardy-Pérez<sup>b</sup>, J. Jaimes-García<sup>a</sup>, R.P. Gallardo-Díaz<sup>a</sup>, J.R. Beltrán-Salgado<sup>a</sup>, A. García-Rillo<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México, México.

<sup>b</sup> Coordinación de Investigación y Estudios Avanzados, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, México.

<sup>c</sup> Cuerpo Académico en Humanidades Médicas. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, México.

\*Autor para correspondencia: Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Tollocan esq. Jesús Carranza s/n. Col. Moderna de la Cruz. CP. 50180, Toluca, Méx., México. Correo electrónico: hectorl.ocana@gmail.com

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses y que no existió financiamiento para la realización del proyecto.

Recibido: 12 de enero de 2016

Aceptado: 27 de septiembre de 2016

### PALABRAS CLAVE

tuberculosis,  
historia, tratamiento.

### Resumen

La tuberculosis, en especial la forma pulmonar, ha seguido la evolución de la historia de la humanidad, apareció en el hombre con la domesticación de los animales y se han encontrado evidencias tan antiguas como 5000 años a. de C. Las diversas escuelas médicas a lo largo de la historia la conocieron e intentaron curarla en vano. En el presente estudio se hace una revisión sistemática de la literatura con un enfoque histórico desde la época egipcia y griega hasta el descubrimiento del microorganismo responsable por el médico alemán Roberto Koch, los tratamientos quirúrgicos empleados para intentar poner en reposo al pulmón afectado, el surgimiento de una vacuna con efectividad limitada como lo es la vacuna BCG y el manejo actual a base de un esquema de fármacos administrados en una sola toma en un esquema de asociación y el resurgimiento de la enfermedad en los últimos 20 años del siglo XX.

### KEYWORDS

tuberculosis, history,  
treatment.

### Tuberculosis: an enemy to beat in the second half of this century

#### Abstract

The pulmonary tuberculosis in special form has followed the evolution of human history. It appeared in man with the domestication of animals and found evidence as old as 5000 years b.C. The various medical schools throughout history knew and tried in vain to cure. This article presents a systematic review of the literature is done with a historical approach from the Egyptian and Greek times to the discovery of the microorganism responsible for the German physician Robert Koch. This article includes the surgical treatment used to try to put to rest the affected lung, the emergence of a vaccine with limited effectiveness such as the BCG vaccine and current management based on a scheme administered as a single dose on a partnership scheme drugs and the resurgence of the disease in the last 20 years of the twentieth century.

## Introducción

En el siglo XX se mencionó que la tercera parte de la población mundial estaba infectada, para 1990 por año se presentaban 10 millones de casos nuevos y fallecían 2 millones de personas. En la década de los sesenta de ese siglo XX se llegó a considerar que la tuberculosis dejaría de ser un problema de salud pública. Sin embargo, al inicio del siglo XXI se consideró que la tuberculosis seguía siendo una enfermedad con alta incidencia y alta prevalencia. El reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2004 mencionó que en la República Mexicana la tuberculosis representó 34 000 casos nuevos para el 2002 y que en el 2003 la incidencia era de 33 por cada 100 000 habitantes<sup>1</sup>.

A pesar de que los esfuerzos del gobierno federal han sido considerables, no han sido suficientes. Los epidemiólogos han insistido en que este padecimiento es multicausal, a lo que contribuyen no sólo la presencia del organismo causal el *Mycobacterium tuberculosis*, sino también la pobreza y la desnutrición que viene aparejada y los problemas intensificados de inmunodeficiencias por múltiples causas como la diabetes mellitus del adulto, la infección por VIH, la obesidad, las neoplasias malignas o las enfermedades autoinmunes. Se pudo demostrar en el siglo XIX, antes de que existiera una quimioterapia adecuada, que la enfermedad disminuyó en los países del primer mundo cuando las condiciones higiénicas y de alimentación mejoraron. El propósito de este artículo es revisar los aspectos históricos y la situación que guarda en la segunda década del siglo XXI la enfermedad denominada “la muerte blanca” como se le conoció en los siglos XVII y XVIII<sup>2,3</sup>.

## Material y método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en libros y artículos de historia de la medicina en las bases de datos de PubMed, SearchMedica y Fistera a través de las palabras clave para dar una recopilación de hechos desde la antigüedad hasta la época moderna de la enfermedad tuberculosis y de un estado actual de su conocimiento con un formato resumido, en el entendido de que existen múltiples guías de manejo por países y unificadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

## Resultados

Existen evidencias paleontológicas de que el ser humano ha padecido de tuberculosis desde la época neolítica, y se supone que el *M. tuberculosis* vino de una forma bovina de micobacteria y la aparición en el hombre se dio con la domesticación de los animales, otros autores han citado el origen en los cerdos, que desarrollaron tanto la bacteria responsable de la tuberculosis como la bacteria responsable de la lepra. En 1907, Bartels describió el primer caso a partir de varias vértebras dorsales encontradas en un cementerio cerca de Heidelberg y pertenecientes a un adulto joven que vivió hacia el año 5000 a. de C. (el cuadro es característico de lo que se conoce como mal de Pott)<sup>4</sup>.

En el Antiguo Egipto se han encontrado deformidades en momias que permiten sospechar la existencia de la tuberculosis pulmonar, aunque la falta de vísceras en estos cadáveres ha impedido comprobar su existencia. Ya en la Antigüedad clásica, la presencia es constante, y como ejemplo en la India se declaraba impuros a los tísicos y a los brahmanes se les impedía contraer matrimonio con una mujer en cuya familia existiera algún enfermo de tuberculosis. En lo que se conoció como la Grecia clásica, el concepto de tisis fue importante al grado de que se llegó a confundir con el empiema y con la pleuresía. Con Hipócrates (460-370 a. J.C.) y la escuela de Kos (en la isla de

Cos, Grecia) se estableció el concepto de tisis o consunción, y se entendía como tal a la presencia de caquexia progresiva, tos, hemoptisis, fiebre y se pensaba era causado por úlceras en los pulmones y quedaban englobadas todas las infecciones pleuropulmonares. El manejo de la época consistía en reposo, dieta mixta y variada, con grandes cantidades de leche de vaca, cabra o bien de mujer, sola o mezclada con hidromiel por lo que durante siglos se consideró a la leche como el tratamiento para la tuberculosis. Si era posible se recomendaban viajes por mar. Como medidas activas se practicaban sangrías, se aplicaban cataplasmas torácicas, inhalaciones de sandácara (resina obtenida de plantas cupresáceas), se instilaba con precaución vino aguado en la tráquea para provocar tos y salida de material purulento y se realizaban toracocentesis con lancetas o cuchillos para drenar los empiemas. En los escritos hipocráticos no se menciona ningún pasaje que indique el carácter contagioso de la tisis o tuberculosis. Los médicos griegos conocían tres clases de tisis incurables: la enfermedad del bazo, que a través de la inflamación de ese órgano lleva a la consunción (hoy se conoce que no era tuberculosis este problema, sino malaria o paludismo); la enfermedad que ataca el hígado y que también acaba con la persona (que en la actualidad es una mezcla de cirrosis o cáncer hepático por alcoholismo más tuberculosis en otras regiones del cuerpo) y la enfermedad de los pulmones que acaba con el sujeto por supuración crónica. Como la malaria y la cirrosis no son enfermedades contagiosas, se dio por hecho que la enfermedad de los pulmones tampoco era contagiosa y se le dio un origen hereditario. En la medicina romana siguió siendo una enfermedad frecuente y Galeno la describe con: fiebre vespertina, sudoración, laxitud, dolor torácico y la hemoptisis como signo definitivo; en sus escritos da a entender el carácter contagioso y tiene la visión de comprender que el reposo del pulmón afectado es esencial para la curación, por lo que sugiere estancias prolongadas en Egipto (por su clima seco)<sup>5</sup>.

Durante la Edad Media se fundan los primeros hospicios-hospitales y se sigue considerando el manejo con reposo e ingesta de grandes cantidades de leche en especial de cabra mezclada con sal y miel. También se inicia la “cura por el toque del Rey” –el Rey te toca y Dios te cura– así surgen los reyes Roberto “el Piadoso” en Francia y Eduardo “el Confesor” en Inglaterra. Cada rey tenía sus especialidades: los reyes de Hungría la ictericia, los reyes de España la locura, los reyes noruegos el bocio y los reyes de Inglaterra y Francia las úlceras (incluyendo las tuberculosas) y la epilepsia. La medicina árabe con Avicena agregó el manejo con infusiones azucaradas de pétalos de rosas<sup>6</sup>.

Hasta el siglo XVI, un médico natural de Verona, Italia, Fracastoro sostenía que el agente contagioso de la tuberculosis se adhería a todo aquello con lo cual estaba en contacto el enfermo: la cama, los utensilios e incluso las paredes de su habitación, y este contagio, según este médico, seguía siendo posible aún después de transcurridos dos años. Como Fracastoro era una autoridad, los enfermos fueron aislados en la época de los grandes papas italianos y no podían tener trato con ninguna persona. Ni siquiera los médicos anatomistas se atrevían a practicar una autopsia en un sujeto fallecido por tuberculosis pulmonar. Todo transcurrió así hasta el siglo XVII, encontrando en las huellas de la historia médica que entre las grandes catástrofes de la humanidad estaban la peste, la viruela, el tifus y la tisis o tuberculosis. La gran diferencia es que no atacaba con súbita violencia, sino que se presentaba sigilosamente en los hogares y escogía a sus víctimas: los niños y los jóvenes en la flor de la edad. Los pueblos temían la proximidad del tuberculoso, ya que sabían por experiencia que una convivencia estrecha con él, originaba el que otro presentara el padecimiento. En los siglos XVI y XVII se utilizaron el azufre, el arsénico y los mercuriales, y todo tipo

de plantas procedentes del nuevo continente americano, como la quina, el té, el cacao, y el tabaco con resultados totalmente negativos<sup>7</sup>.

Para 1782, en otras ciudades italianas como Nápoles y Sicilia, se puso en vigor una ordenanza por la cual la tuberculosis tenía que ser denunciada a las autoridades por parte de los médicos y aquel que no lo hiciera era sancionado con la multa en dinero de 300 ducados y diez años de destierro en caso de reincidencia. Comenzó entonces una situación de obligar a los enfermos a hospitalizarse y cuando moría el sujeto, todos sus objetos eran sometidos a estricta limpieza o bien eran quemados. Las habitaciones se pintaban o reblanqueaban y los revestimientos de techos y paredes se renovaban, los tapetes y gobelinos se exponían al sol durante 1 año, antes de volverse a utilizar. Lo mismo que se hizo en Italia, se realizó en España, Portugal y Provenza<sup>8</sup>.

Para ese siglo XVIII y el XIX, los tuberculosos estaban tan desposeídos y excluidos como los leprosos en la Edad Media, célebres compositores sufrieron el rigor de estas medidas, como Federico Chopin en 1838 en una estancia en Palma de Mallorca, Chopin empeoró y el dueño de la posada puso en la calle al compositor y a sus acompañantes George Sand y a su hijo, también tuberculoso. Cuando quiso salir de la isla, sólo pudo ser transportado en un barco que a su vez sólo transportaba cerdos, al llegar a Barcelona nuevamente fue expulsado del hotel y solo en Marsella, Francia se pudo ver libre de las persecuciones, ya que los médicos franceses de la época de la Revolución Francesa, se negaban a admitir que la tuberculosis era contagiosa. Es necesario mencionar que el emperador Napoleón Bonaparte presentó en su autopsia además de un cáncer de estómago, cavernas tuberculosas en el pulmón izquierdo. Hay anécdotas increíbles de la época: Chopin refiere sus tropiezos con tres médicos: “el primero olió lo que yo expectoraba, el segundo golpeó el lugar de donde yo expectoraba y el tercero me palpó y auscultó mientras yo expectoraba. El primero me dijo que yo estaba liquidado, el segundo que estaba a punto de reventar y el tercero que reventaría... trabajo me constó disuadirles de que me aplicaran ventosas y emplastos o me realizaran sangrías”. Dostoyevski, gran escritor ruso describe su viaje a Berlín para que lo viera el famoso médico Frerichs, “la consulta duró solo dos minutos, me tocó el pecho con el estetoscopio y me dijo una sola palabra: Ems. Se sentó en silencio y escribió una línea en un papel, era la dirección del médico de Ems, dígame que va de parte de Frerichs”. La diferencia entre los tratamientos consistía en la fe ciega en la sangría por parte de los médicos españoles, a la utilización de aguas “curativas” minerales de los alemanes<sup>9</sup>.

La medicina hacía avances para la época; en 1780 el médico Morton llegó a la conclusión de que toda forma de tuberculosis pulmonar se iniciaba con la formación de ganglios pequeños y después venían las etapas de supuración, caseificación y aparición de cavernas. Laennec el célebre inventor del estetoscopio expuso que la tuberculosis o tisis no afectaba solamente a los pulmones, sino también a riñones, páncreas, hígado y que en todos los casos siempre existían los ganglios pequeños. El más famoso médico alemán de inicios del siglo XIX Virchow expuso un mismo origen en todas las formas de tuberculosis escribiendo tomos enteros sobre cada una de ellas, pero seguía considerando a la enfermedad como hereditaria<sup>10</sup>.

Cuando el célebre Louis Pasteur mencionó a la Academia de París que la tuberculosis podía ser originada por una bacteria, fue callado a gritos por los médicos que lo perdonaron por tratarse de un químico. En 1880 otro médico alemán Robert Koch se había dedicado a estudiar la expectoración de los pacientes

tuberculosos y había sido nombrado consejero del Departamento de Sanidad por sus trabajos en la esplenitis y por sus técnicas de cultivos de microbios. Por serendipia o casualidad dejó una muestra de esputo en un portaobjetos teñida con azul de metileno y cuando lo vio al microscopio observó unos delgados bastoncillos teñidos de azul muy pálido. Después de una gran cantidad de estudios demostró que en todas las formas de tuberculosis, los bastoncillos estaban siempre presentes. Cuando Koch anunció su conferencia a la Sociedad de Fisiología el 24 de marzo de 1882 tuvo un gran auditorio que al término de su conferencia estaba en un silencio total, los profesores sacudían la cabeza, pero nadie quiso replicar con argumentos adecuados y al día siguiente acudieron a observar las preparaciones microscópicas. A pesar de estas pruebas irrefutables, los médicos no aceptaban el carácter contagioso y el origen infeccioso de la enfermedad. Como no existía tratamiento, la atención se centró en la expectoración infecciosa y se prohibía escupir en el suelo y mientras tanto los enfermos eran tratados en aislamiento en las montañas o bien con tratamientos homeopáticos y se pusieron de moda estancias prolongadas en Roma o en Venecia bajo el supuesto de que las emanaciones palúdicas de estas ciudades eran de beneficio, ya que la enfermedad antagónica de la tuberculosis era la malaria<sup>11</sup>.

Debido a que el tratamiento de esta enfermedad no era adecuado, desde la época de Galeno se decía que el movimiento incesante de los pulmones era la principal dificultad a tratar y para ello los pacientes tenían que estar en climas limpios, ventilados y en reposo, a tal grado que en 1882 un médico: Forlanini, diseñó la práctica de inyectar aire en la pleura para inmovilizar el pulmón. A esto se le denominó neumotórax terapéutico. La colapsoterapia como también se conoció al procedimiento llegó a ser el tratamiento de elección y se combinó con el manejo quirúrgico a lo que se llamó toracoplastia, para lo cual se hacían extensas resecciones de costillas y se alteraba la estructura del tórax<sup>12</sup>.

Como remedio para la enfermedad no existía, la atención se centró otra vez en la expectoración infecciosa. En los edificios públicos se dispuso de pequeños recipientes con líquidos desinfectantes y se prohibía escupir en el suelo. Los ricos siguieron atendiéndose en hospitales en las montañas en donde esperaban la curación “mágica” o la muerte en un régimen de reposo al aire y al sol de las alturas. En el X Congreso Internacional de Medicina en 1910 Koch anunció al mundo que había encontrado la vacuna y la llamó tuberculina, sin embargo, su aplicación no tuvo ningún éxito y los enfermos recurrían mejor a la homeopatía y al tratamiento quirúrgico<sup>13</sup>.

A mediados del siglo XIX se da un cambio de actitud en la sociedad que se atemoriza ante la tuberculosis y trata de ocultarla. El tísico pasa a ser un marginado social, lo que toca es considerado contagioso. La aparición de datos estadísticos en los hospitales indica que la enfermedad no es de ricos, sino que afecta sobre todo a la clase obrera. Se convierte en una de las principales causas de muerte entre 1850 y 1900; por citar un ejemplo en la ciudad de París la mortalidad en los barrios insalubres de los obreros era de 104 por 10 000 habitantes, y en los barrios ricos de los Campos Elíseos era de 11 por 10 000 habitantes. Esta comprobación inspiró las primeras medidas de urbanismo (calles anchas para que la luz del sol entrara en las viviendas, acompañada de limpieza de las calles)<sup>14</sup>.

La institución asistencial por excelencia para el tuberculoso fue el sanatorio antituberculoso, el primero de ellos se construyó en los Alpes germanos y se convirtió en el prototipo de los que se establecieron en Europa y en los Estados Unidos. Los pacientes permanecían hasta doce horas tumbados en sus camas en pabellones orientados hacia el sur y realizaban seis

comidas al día ricas en grasas e hidratos de carbono. Nuestro país, tampoco escapó a ello y en 1935 se construyó el sanatorio de enfermos tuberculosos de Huipulco en la ciudad de México, DF. A pesar de la construcción de los sanatorios, miles de tuberculosos quedaban sin atención y por ello se crearon los dispensarios antituberculosos y los médicos realizaban visitas a los enfermos en sus domicilios<sup>15</sup>.

Apenas en el siglo XX (1920) surgió una vacuna denominada BCG (en honor al bacilo atenuado de Calmette y Güerin), estos microbiólogos pasaron 13 años observando cultivos con bacilos de Koch hasta encontrar en el experimento No. 230 que los bacilos ya no eran mortales y que aunque ocasionaban la aparición de pequeños ganglios el conejo no fallecía. Se había conseguido la vacuna, Calmette propuso que esta vacuna de bacilos atenuados aún vivos se diera con el alimento a los niños en sus primeros días de vida, y comenzó a aplicarse en especial en Europa hasta que en Lübeck, Alemania, se presentó una tragedia con la muerte de 90 lactantes y varios miles con enfermedad tuberculosa. Con eso terminó la administración oral y se pasó a la vía subcutánea que comenzó a utilizarse en el mundo hasta la segunda mitad del siglo XX<sup>16</sup>.

Ya descubierta la penicilina por A. Fleming se descubrieron propiedades antimicrobianas en otros hongos del género *Streptomyces* que consiguieron la inhibición del crecimiento del bacilo tuberculoso, por lo que el medicamento se denominó estreptomycinina que se introdujo en el mundo como primer fármaco contra la tuberculosis en 1946. En pocos meses muchos enfermos volvían a reactivar su enfermedad por lo que siguió predominado el tratamiento quirúrgico. Cuando se estableció el manejo combinado con estreptomycinina, isoniazida y ácido paraminosalicílico se solucionó el problema de la resistencia y por primera vez se disponía de un manejo farmacológico, se requerían con esos fármacos de tratamientos de 12-18 meses para obtener cultivos negativos. En 1966 Pietro Sansi aisló la rifampicina, obtenida de otra variedad de hongos de *Streptomyces mediterranei*, que mostró esterilización temprana y cultivos negativos contra todas las poblaciones bacilares de la época. En África del este entre 1972 y 1976 se comprobó el manejo ambulatorio de la tuberculosis pulmonar con esquemas acortados de 6 y 9 meses de duración. El impacto fue tal que la OMS llegó a pensar en la erradicación de la enfermedad para el siglo XXI. Sin embargo, la aparición del SIDA y el incremento en los casos de tuberculosis en la población con el virus VIH y la aparición de cepas bacilares resistentes a isoniazida y a rifampicina en los países del llamado Tercer Mundo y en distritos marginales de las grandes potencias, hizo que se volvieran a recordar las palabras de Roberto Koch: "Ojalá las naciones midan sus fuerzas en una guerra común contra el más pequeño y también el más peligroso de los enemigos de la humanidad y cada nación supere a la otra en los éxitos conseguidos en tal empresa"<sup>17,18</sup>.

Para el 2009, la OMS declaró a la tuberculosis una emergencia mundial y mostró cifras alarmantes: 9.4 millones de casos nuevos, 2000 millones de personas infectadas de las cuales 1 de cada 10 contraerá la tuberculosis activa en algún momento de su vida, 4 700 fallecimientos por día en el mundo con 1.7 fallecidos por año. El 80% de los enfermos en África y Asia. Cepas bacilares multiresistentes en especial en tres países: China, Rusia e India. La victoria frente a esta enfermedad todavía en el 2015 se ve lejana<sup>19</sup>.

## Patogenia actual

El contagio de esta enfermedad se realiza por vía aerógena a partir de pacientes bacilíferos con lesiones pulmonares abiertas, al toser se generan aerosoles de pequeñas partículas líquidas (gotas de Flügge) en cuyo interior se encierran uno o dos bacilos. Al evaporarse queda sólo el núcleo del bacilo flotando en el medio ambiente y se desplaza con las corrientes hasta ser depositado en el suelo o aspirado por otra persona. Si el aspirado es mayor a 10 micrómetros queda retenido en el moco de las vías aéreas superiores y se elimina a través del transporte mucociliar, pero si el aspirado está entre 1-5 micrómetros llega hasta los alveolos y comienza el proceso inflamatorio que dará lugar a la primoinfección tuberculosa. Como otras vías de infección han casi desaparecido, se considera al ser humano infectado como el reservorio del mantenimiento de la pandemia<sup>20</sup>.

Los escasos bacilos que llegan a los alveolos son fagocitados y destruidos por los macrófagos, por lo que sólo alrededor del 10% de los sujetos infectados llegará a presentar la enfermedad: la mitad de ellos en forma temprana, algunos meses después de la infección y otro 5% requerirá de años o décadas para que a través de una reactivación endógena desencadene el crecimiento de esos bacilos aparentemente calcificados, en condiciones metabólicas adversas, pero viables. El resto de sujetos infectados no presentará problemas y sólo quedará alguna cicatriz calcificada ganglionar o pulmonar<sup>21</sup>.

La aspiración de estos bacilos desencadena en los alveolos una serie de respuestas tisulares e inmunológicas conocidas como primoinfección tuberculosa, en la que existe un foco de alveolitis que puede propagarse por las vías linfáticas intrapulmonares hasta los ganglios regionales paratraqueales o mediastínicos lo que da lugar al llamado complejo bipolar (el foco de alveolitis más el foco de adenitis). En esta fase es habitual que se produzcan pequeñas diseminaciones bacilares por vía hematógena a los segmentos apicales pulmonares, riñones, hígado y huesos, que por lo general el organismo puede controlar localmente y transcurren sin trascendencia clínica. En las 2-10 semanas posteriores a la infección aparece una respuesta inmunológica celular desencadenada por los antígenos de la membrana y del citoplasma de las micobacterias. Los macrófagos reconocen y procesan dichos antígenos que presentan a linfocitos T para que mediante la liberación de citocinas se presente la transformación de un gran número de macrófagos en células especializadas, gigantes denominadas células de Langerhans, que tratan de limitar a los bacilos tuberculosos dando en conjunto un hallazgo que en patología se denomina folículo de Köster y que son los bacilos, las células gigantes, las células epiteloideas (macrófagos transformados) y los linfocitos en la periferia, esto con los días formará el granuloma tuberculoso que al cabo de semanas o meses se reblandece en su centro y deja un núcleo de necrosis que por el aspecto se denomina necrosis caseosa, si este material es expectorado se forma la caverna tuberculosa<sup>22</sup>.

Si por el contrario el material se fibrosa y se reabsorbe deja solo una pequeña cicatriz que en la mayoría de los casos se calcifica y que se denomina nódulo de Gohn<sup>18</sup>, en esta situación es probable que la primoinfección curse asintomática y que no haya secuelas detectables en la radiografía de tórax, lo único que queda es una memoria inmunológica que se pondrá de manifiesto en la prueba de tuberculina o PPD con una respuesta de 10 mm o mayor en sujetos inmunocompetentes. Desde este punto de vista se distinguen tres situaciones:<sup>23</sup>

- Exposición sin infección: no hay evidencia de enfermedad, prueba de tuberculina negativa.

- Infección sin enfermedad: prueba de tuberculina positiva, asintomática.
- Enfermedad activa: síntomas y signos de la enfermedad, con hallazgos radiológicos, prueba de tuberculina positiva y confirmación bacteriológica.

La tuberculosis posprimaria, también llamada secundaria o tuberculosis de tipo adulto, es la forma clinicoradiológica más frecuente, a pesar de que en la mayoría de los casos el paciente no ha tenido evidencia de la primoinfección. En países con alta prevalencia de la tuberculosis pulmonar, la tuberculosis posprimaria es debida más a una reinfección endógena por micobacterias latentes capaces de resistir ocultas en el interior de los propios macrófagos o en pequeños focos caseosos en un continuo equilibrio con las defensas del huésped, equilibrio que se rompe tras muchos años por alteraciones transitorias o persistentes de la inmunidad en especial la de tipo celular. Desde los experimentos de Koch se veían las diferencias entre la tuberculosis de primoinfección que evoluciona hacia la formación de úlceras y abscesos con diseminación linfohematógena y la tuberculosis de reinfección que forma cicatrices y que va lentamente haciendo los granulomas y las cavernas<sup>24</sup>.

### Diagnóstico

La primera sospecha de tuberculosis se basa en hallazgos radiológicos en muchos pacientes, lo común es una lesión apical, sin embargo, todo infiltrado inexplicable en cualquier zona del pulmón puede deberse a tuberculosis. La presencia de zonas de rarefacción indica que se está estableciendo la licuefacción y la cavitación. Si se practica tomografía computarizada de tórax (TAC) son más evidentes las zonas de rarefacción y los infiltrados en diversas etapas de cicatrización<sup>21</sup>. La identificación microscópica de los bacilos a través de baciloscopías y de cultivos constituye la base del diagnóstico en un gran número de países como lo establece en el caso de México la Norma Oficial Mexicana. La demostración histológica del granuloma es también de ayuda diagnóstica que en casos especiales se realiza por biopsia transbronquial o mediante punción directa. La prueba de la tuberculina o de derivado proteico purificado (PPD) es también de importante ayuda diagnóstica, el PPD más usado en el mundo es de 5 Unidades en adelante, en México se usa el de 2 Unidades y se administra con una técnica intradérmica que consiste en el método de Mantoux,<sup>21</sup> una induración de 10 mm o más es diagnóstica de infección tuberculosa y una reacción menor a 5 mm es negativa, los valores entre 5 a 9 mm se consideran dudosos o indican la presencia de micobacterias atípicas o de algún estado de inmunodeficiencia<sup>22-25</sup>.

### Tratamiento

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis se clasifican en tres grupos<sup>26</sup>:

- Fármacos de primera elección: tienen una alta eficacia y una toxicidad aceptable. Figuran en todas las guías de manejo y en la Norma Oficial Mexicana e incluyen: rifampicina, pirazinamida, isoniazida, etambutol y en algunos países todavía se considera a la estreptomycinina.
- Fármacos de segunda línea: tienen por principio una eficacia más limitada y mayor riesgo de efectos adversos. Se utilizan en caso de resistencia comprobada a los de primera elección y sólo por el especialista autorizado. Se incluyen en este grupo: etionamida, ácido paraminosalicílico, cicloserina, amikacina, capreomicina, rifabutina. En el caso de México sólo existen rifabutina y amikacina.
- Nuevos medicamentos utilizados en protocolos de

investigación: son fármacos utilizados en otras infecciones y que por la aparición de micobacterias resistentes se han utilizado como fármacos antituberculosos e incluyen: ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino, moxifloxacino, macrólidos, clofazimina. La evolución del bacilo tuberculoso origina poblaciones heterogéneas y mutantes por lo que el tratamiento siempre debe ser con tres o más fármacos administrados al mismo tiempo. Y debe ser lo suficientemente prolongado no menor a seis meses para poder asegurar la esterilización y eliminación de las poblaciones bacilares. Al sumar utilización de fármacos simultáneos y por tiempo prolongado, es obligatorio considerar el cumplimiento por parte del paciente, por lo que se debe asegurar la toma de los medicamentos en presencia del responsable de salud. En este siglo XXI se acepta que el manejo inicial de un paciente con tuberculosis pulmonar responde satisfactoriamente a la combinación de rifampicina, isoniazida y pirazinamida por dos meses para terminar con isoniazida y rifampicina por cuatro meses más. La mayoría de los países con alta prevalencia de tuberculosis han aceptado este esquema de seis meses y otros conservan aún el de 9 meses que ocasiona más costos y mayor riesgo de efectos adversos<sup>27</sup>.

### Quimioprofilaxis

Tiene su indicación en aquellos casos en los que exista la probabilidad de desarrollar tuberculosis y se divide en primaria cuando se trata de evitar la infección en sujetos en riesgo de contagio y secundaria cuando el sujeto ya está infectado y se trata de prevenir el desarrollo de la enfermedad. El fármaco utilizado es la isoniazida por seis meses excepto en portadores de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en los que la duración es de 12 meses<sup>28</sup>.

### Resistencia a los fármacos antituberculosos

Se consideran cuatro tipos de resistencia<sup>29-31</sup>:

- Primaria o verdadera: que se debe a la aparición de cepas mutantes en forma natural.
- Adquirida: se debe por lo general a tratamientos no cumplidos y cualquier fármaco al que la cepa se vuelve resistente, ya no debe administrarse al paciente.
- Transmitida: generalmente son infecciones exógenas con bacilos ya resistentes, lo que se sucede en asilos, hospitales, cuarteles, grupos de drogadictos o en pacientes portadores de VIH.
- Resistencia inicial: el paciente presenta por sí mismo resistencia a los fármacos o los fármacos no actúan en ese paciente.

### Vacunación

La vacuna de Calmette y Guérin (BCG) ha sido ampliamente utilizada desde 1921, pero su eficacia es limitada: la protección es evitar las formas graves de tuberculosis como las diseminaciones en especial a meninges y evitar solo la infección primaria, ya que una vez que está presente la infección no tiene ninguna utilidad, por lo que mayoría de las campañas de vacunación la utilizan en los primeros meses de la vida. En el caso de México la cartilla nacional de vacunación la indica en el primer mes de nacido<sup>32</sup>.

### Conclusiones

La tuberculosis como enfermedad ha acompañado al ser humano desde sus orígenes, apenas en la segunda mitad del siglo XX se encontró un tratamiento farmacológico adecuado para tener un estudio de baciloscopía en expectoración y con cultivos de la misma muestra negativos, sin embargo, tras 30 años de

éxito, con la aparición de la enfermedad SIDA y la aparición de cepas mutantes resistentes a los principales fármacos del esquema terapéutico, la batalla contra ese microorganismo vuelve a enfocar las estrategias con diferentes métodos para su erradicación y ojalá sea el enemigo a vencer en la segunda mitad de este siglo XXI, de lo contrario en vez de tener a la tercera parte de la población infectada, se podría llegar a tener a la mitad de la población con la infección tuberculosa.

### Financiación

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programs. Third edition. World Health Organization. 2003. WHO/CDS/TB/2003.313.
2. Lobue PA, Perry S, Catanzaro A. Diagnosis of tuberculosis. In: Reichman LB y Hershfield ES (editores). Tuberculosis: A comprehensive international approach. New York, USA: Ed Marcel Dekker; 2000. pp. 341-375.
3. Dubos R, Dubos J. The White plague. Boston, USA: Ed. Little Brown; 1952: 43-67.
4. Steel JH, Ranney AF. Animal tuberculosis. Am Rev Tuberc Pulm Dis. 1956; 77: 908-922.
5. Sauret-Valet J. Historia del tratamiento de la tuberculosis. www.aspb.cat/uitb/docs/HISTRACT. Consultado el 21 de junio de 2016.
6. Oriol AT. Historia de la tuberculosis. Buenos Aires: Ed. Salvat; 1944: 20-45.
7. Laín-Entralgo P. Historia universal de la medicina. España: Ed. Salvat; 1980; 2: 56-78.
8. Baguena-Cervellera MJ. La tuberculosis en la historia. Discurso en la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. An R Acad.Med. Comunitat Valenciana 12. 2010.
9. Glasscheib HS. El laberinto de la medicina. Errores y triunfos de la terapéutica. España: Ediciones Destino; 1964.
10. Navarro F, Cicero R. La tuberculosis pulmonar a través del tiempo. Una síntesis histórica. Rev Inst Nal de Enf Resp. 1995; 8: 72-82.
11. De Kruif P. Los cazadores de microbios. México DF: Editorial Porrúa; 1993.
12. Rubio MH. Historia de la tuberculosis. Rev Neumol Cir Tórax (México). 1981; 42: 10-14.
13. Müller IW. Crónica de la Medicina. Tercera Edición. México DF: Editorial Intersistemas; 2003.
14. Archivos del Instituto de Historia de la Medicina de Düsseldorf, Alemania. Historia de la tuberculosis. Septiembre 1993-septiembre 1994.
15. Cárdenas de la Peña E. Del Sanatorio de Huipulco al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, cincuenta años. México DF: Secretaría de Salud. 1986: 8-10.
16. Mitchinson DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. Tubercle. 1985; 69: 219.
17. Salazar-Lezama MA. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar. En: Temas de Medicina Interna. Eds. Sada DE, Sifuentes OJ. Ed. Interamericana-McGraw-Hill. 1995; III (4): 899-910.
18. Ocaña-Servín HL, Campuzano-Loza D, López-Díaz HU. La muerte blanca. La tuberculosis en la época de la historia moderna. Revista Vanguardia Médica. Facultad de Medicina UAEM. Toluca, Méx. 2006; 3(3): 28-32.
19. Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Ed. Lippincott,

Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2000; pp. IX-XI.

20. Lozano JA. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. Ámbito Farmacéutico. España: Editorial Doymafarma. Barcelona; 2002; 21 (8): 102-112.
21. Grosset J, Trufot P, Cambau E. Bacteriology of tuberculosis. In: Tuberculosis: A comprehensive international approach. New York, USA: Ed. Reichman LB and Hersfield ES. Ed. Marcel Dekker; 2000. pp. 157-185.
22. Brodie D, Schluger NW. The diagnosis of tuberculosis. Clin Chest Med. 2005; 26: 247-271.
23. American Thoracic Society. Diagnosis Standards and Classifications of Tuberculosis in Adults and Children. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 1376-1395.
24. Pérez PR. La tuberculosis en México. Deuda Añeja de Salud Pública. Gac Med Mex. 2000; 137: 93.
25. Caminero JA. Diagnóstico de la Tuberculosis. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. 2003; 77-97.
26. Rieder HL. Bases epidemiológicas del control de la tuberculosis. Unión Internacional de Lucha contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. 1999; 28-32.
27. Frieden TR, Munsiff SS. The DOTS strategy for controlling the global tuberculosis epidemic. Clin Chest Med. 2005; 26: 197-205.
28. Mariscal MA. Pobreza, resistencia a los medicamentos, diagnóstico, VIH-SIDA y su impacto en la evolución de la tuberculosis en México. Med UNAB 2005 M; 8: 37.
29. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. WHO/HTM/TB/2005.49 Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2005.
30. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2006. WHO/HTM/2006.31.
31. Farga V. Tuberculosis y SIDA. En: Farga V. Tuberculosis. Buenos Aires: Ed. Mediterráneo; 1992. p. 271-291.
32. Cano-Valle. Enfermedades del Aparato Respiratorio. Tercera edición, México: Méndez Editores; 2013.



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Cancer as a defective network for NF- $\kappa$ B

Spiros Vlahopoulos<sup>a, \*</sup>, Maria Adamaki<sup>a</sup>, Flora Bacopoulou<sup>a</sup>, Maria Moschovi<sup>a</sup>, Osman Cen<sup>b</sup>

<sup>a</sup> First Department of Pediatrics, University of Athens

<sup>b</sup> Northwestern University, Chicago

\* Correspondence: Horemio Research Institute, First Department of Pediatrics, University of Athens Medical School, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Thivon & Levadias, 11527 Goudi, Athens, Greece. Tel.: +30 210 7467427; +30 210 7452172; +30 6977441008 (mobile); fax: +30 210 7759167. E-mail addresses: sblachop@med.uoa.gr, v\_spiros@hotmail.com, V\_spiros@yahoo.com

Support: None.

No part of the manuscript's information has been previously presented.

Word count. Main text 3570. Abstract 140.

Contribution: all authors contributed in writing of the article, critical review, and approval of the final version.

Recibido: 03 de mayo de 2016

Aceptado: 28 de septiembre de 2016

### KEYWORDS

Chromatin,  
Hormones,  
Inflammation,  
Transcription  
Factors, NF- $\kappa$ B.

### Abstract

In a recent review we addressed the role of the transcription factor NF- $\kappa$ B, in shaping the cancer microenvironment. NF- $\kappa$ B, which interacts with chromatin modulators by cell-specific dynamics, controls cell interactions during inflammation, and its abnormal feedback regulation is implicated in cancer. Inflammation normally reprograms cells through changes in key topological elements of chromosomal DNA. As a result, inflammation overrides cell phenotype: initially, reprogramming cell function halts processes that impede the response of a damaged tissue to the cause of the harm, and eventually, late reprogramming of cells will replenish tissue structure and restore function. Each cell type provides a distinct resource for restoration of tissue integrity, tissue function, and for replenishment of the responsiveness of the immune system. Modulators of NF- $\kappa$ B transcriptional activity alter key aspects of gene expression and tissue integrity. NF- $\kappa$ B network alterations confer transcriptional plasticity to cancer.

### PALABRAS CLAVE

Cromatina,  
hormonas,  
inflamación, factor  
de transcripción,  
NF- $\kappa$ B.

### Cáncer como una red defectuoso para NF- $\kappa$ B

#### Resumen

En una revisión reciente se abordó el papel del factor de transcripción NF- $\kappa$ B en la formación del microambiente del cáncer. NF- $\kappa$ B, que interactúa con los moduladores de la cromatina por la dinámica específica de células, controla las interacciones de células durante la inflamación, y su regulación por retroalimentación anormal está implicada en el cáncer. La inflamación normalmente reprograma células a través de cambios en los elementos topológicos clave de ADN cromosómico. Como resultado, la inflamación anula fenotipo celular: inicialmente, la reprogramación de la función celular detiene los procesos que impiden la respuesta de un tejido dañado de la causa del daño, y, finalmente, a finales de reprogramación de células va a reponer la estructura del tejido y restaurar la función. Cada tipo de célula proporciona un recurso distinto para la restauración de la integridad del tejido, la función del tejido, y para la reposición de la capacidad de respuesta del sistema inmunológico. Moduladores de la actividad transcripcional de NF- $\kappa$ B alteran los aspectos clave de la expresión génica y la integridad del tejido. Alteraciones de la red NF- $\kappa$ B confieren plasticidad transcripcional al cáncer.

## Tissue states and NF- $\kappa$ B: impact on regulatory chromatin regions

A healthy mammalian tissue is essentially found in three main states, or in their transitions: morphogenesis, fully functional condition, or inflammation<sup>1-5</sup>. At the end of inflammation the organism reactivates a part of the mechanisms involved in morphogenesis, to restore the tissue into a fully functional state. Cells in the tissue coordinate these transitions by secreting cytokines, chemokines, and adhesion molecules in discrete cohorts<sup>6-11</sup>. These molecules bind to their cognate receptors and elicit signal cascades that alter gene expression, which results in a change in the cellular protein contents and the molecules the cell secretes<sup>12</sup>. Inflammation overrides cellular phenotypes by activating transcription factor NF- $\kappa$ B<sup>13-15</sup> which rapidly recruits the transcriptional machinery also to inaccessible heterochromatic regions<sup>16</sup> and redistributes transcriptional cofactors such as the mediator subunit MED1<sup>17</sup>. Inflammation, therefore, is a process that tests the hormonal integrity of a tissue because the process requires coordination of gene expression between diverse cell types<sup>1,18</sup>.

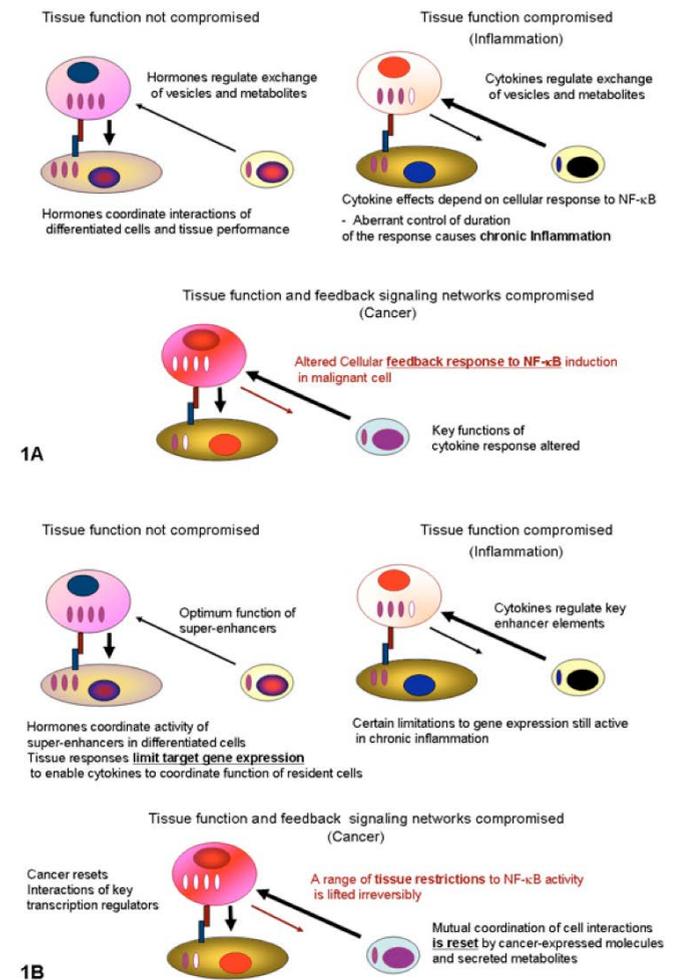
Chromosomal DNA folds into topological elements that control gene expression<sup>19</sup>. One such type of elements is termed super-enhancers; they contain a high abundance of binding sites for sequence-specific transcription factors<sup>13</sup>. Even though a cell typically contains a few hundred super-enhancers, they control expression of genes that determine the differentiated state<sup>20</sup>. Cell feedback signaling through exchange of mediators is mutual, but asymmetric<sup>7,8</sup>. This asymmetry ensures that each cell type incorporates information from the tissue, and in turn provides a distinct resource for restoration of tissue integrity, tissue function, and for replenishment of the responsiveness of the immune system<sup>7,8,21,22</sup>.

A stimulus that changes the cell phenotype induces binding of sequence-specific transcription factors on the portion of cellular super-enhancers that control genes that are essential for the phenotypic change<sup>23</sup>. It is very important to note that a main aspect of induced transcription factors is a mutual titration that results in synergy or antagonism in the cytoplasm<sup>4</sup>, as well as on the regulatory sequences these factors bind on the chromatin<sup>24,25</sup>.

Inflammation normally reprograms cells through changes in key topological elements of chromosomal DNA<sup>17,26</sup>. Specifically, through secretion of discrete cytokine cohorts, inflammation overrides cell phenotype: initially, reprogramming cell function halts processes that impede the response of a damaged tissue to the cause of the harm, and eventually, late reprogramming of cells will replenish tissue structure and restore function once the cause of damage has been removed<sup>1,3</sup>. Cytokines typically induce NF- $\kappa$ B activity, as well as other transcription factors that modulate gene expression<sup>17,27,28</sup>. NF- $\kappa$ B, which recruits the transcriptional machinery to chromatin with cell-specific kinetics and dynamics, regulates cell communication during inflammation<sup>13,17,29</sup>.

A number of feedback mechanisms serve to fine tune and ultimately shut down NF- $\kappa$ B activity according to the phenotypic state of the cell (Figure 1)<sup>21</sup>. The duration of gene expression depends on sequential binding of transcription factors that recruit histone acetyltransferases to maintain open chromatin configuration at the DNA sequences encompassing the locus of a given gene and cell-specific regulatory regions<sup>23</sup>. The combination of activated transcription factors determines the permissiveness of the cell to hormonal or metabolic signals, the interaction of the cell with the immune system, and the contribution to cell fate<sup>30-32</sup>.

Figure 1. NF- $\kappa$ B network integrates hormonal signaling to determine cellular function.



(A) Regular tissue function is controlled by hormones. Inflammation elicits cytokines, which take control of cells by activating NF- $\kappa$ B and other transcription factors. NF- $\kappa$ B activates genes that control its own network. In cancer, the products of certain NF- $\kappa$ B target genes fail to limit its activity. Specifically genes that respond to changes in tissue composition lose key operating modules for control of NF- $\kappa$ B, due to mutations and metabolic changes that are characteristic for the cancer cell.

(B) The changes in cell phenotypes correspond to changes in super-enhancer activity.

Normal cell interactions converge in control of gene expression that coordinates tissue function and organelle activity with cell survival. Source: author's original figures.

Canonical NF- $\kappa$ B is composed by a Rel protein dimer which is held in a latent form in the cytoplasm by I $\kappa$ Ba<sup>21</sup>. I $\kappa$ Ba is phosphorylated in response to activation of the IKK complex or other kinases, leading to its degradation by the proteasome; the freed Rel dimer then enters the nucleus and binds to cognate DNA response elements. The Rel dimer then reprograms the expression of target genes by recruiting the basal transcription factors and enzymes to the site<sup>13,33</sup>. In malignant cells a number of proteolytic systems can initiate degradation of I $\kappa$ Ba, especially in response to cell stress caused by cytotoxic drugs<sup>15,34</sup>. While these systems may also interfere with effects of drugs through alterations in metabolism, their effect on NF- $\kappa$ B provides a

pathway to activate cell survival signals, and recruit diverse cell types in the tissue microenvironment to protect the cancer cell from the immune system and from metabolic challenge<sup>35,36</sup>.

A healthy tissue eliminates cells that cannot support organ needs. This elimination occurs through a tight coupling of cell survival mechanisms to hormonal signals and to a wide interdependence of survival mechanisms to the expression and activity of specific adhesion molecules. Essentially, restrictions on NF- $\kappa$ B activity tie cell survival with tissue integrity<sup>15,37</sup>. Controlled NF- $\kappa$ B helps a cell survive only if it contributes to protection of the tissue, or to restoration of tissue function<sup>15</sup>. Abolishing basic elements of NF- $\kappa$ B control counteracts cellular tumor suppressors, allowing activated oncogenes to transform a cell<sup>15,38,39</sup>. We recently described the essential aspects of the NF- $\kappa$ B role in the tissue microenvironment to illustrate how failure of a key feedback node can enable a cell to initiate metastatic cancer<sup>15</sup>.

Different assortments of inducible enzymes can activate noncanonical NF- $\kappa$ B signalling to regulate developmental genes, which can also have overlapping effects with canonical signalling<sup>40</sup>. However under certain conditions, especially in cancer cells, noncanonical can substitute for canonical NF- $\kappa$ B activity<sup>15</sup>. Importantly, however, cell stress by metabolic imbalance, activates the potent NF- $\kappa$ B subunit p65 RelA, by a variety of mechanisms<sup>35</sup>. Through NF- $\kappa$ B diverse mechanisms of cell stress activate innate immunity<sup>21</sup>. It is remarkable that hybrid periportal hepatocytes with high proliferative potential can repopulate niches without giving rise to tumors: their lineage does not operate detoxifying enzymes, or innate immunity responses<sup>41</sup>. In line with this note, in mouse lung, oncogenic gene expression clusters increase after induction of the base excision OGG1/ NF- $\kappa$ B pathway, and not by reactive oxygen species (ROS) alone<sup>42</sup>. Cell stress and innate immunity therefore determine oncogene impact.

### Modulators of NF- $\kappa$ B: effect of combinations

Every developmental signal that can interface with inflammation is a direct or indirect modulator of NF- $\kappa$ B activity. Many target genes of NF- $\kappa$ B can themselves shut down NF- $\kappa$ B transcriptional activity. Two characteristic products of target genes include the protein I $\kappa$ B $\alpha$  and the microRNA miR146, which protect the organism from excessive activation of the immune system<sup>15</sup>. Tissue function can change in response to inflammation; the extent of this change depends on the expression of cytokines that coordinate diverse cell types. Every cell expresses a specific pattern of cytokine receptors, and their interacting molecules, which determine to which cytokines it responds to, and by what type of result<sup>43-47</sup>.

A potent inducer of canonical NF- $\kappa$ B activity is cytokine Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), encoded by the *tnf* gene<sup>27,36</sup>. The transcription start site for the *tnf* gene remains in a closed chromatin configuration in primary T helper (Th) cells, but acquires an open state after activation or polarization under Th1 and Th17 conditions, where it is maintained by c-Jun<sup>45</sup>. Furthermore, the distinct position and movement capacity of different cell types has as result that the secreting cell type determines overall impact of a specific cytokine on tissue physiology<sup>48-50</sup>.

Metabolism can modify NF- $\kappa$ B activity by multiple mechanisms<sup>35</sup>. Under homeostatic conditions, histone deacetylase SIRT1 stimulates oxidative energy production, and in parallel binds to nuclear RelA and deactivates it by deacetylating lysine 310, while, inducing RelB; thereby SIRT1 generates heterochromatin on inflammatory genes, and activates euchromatin on genes that trigger successive changes in cellular function, and metabolic activity<sup>40</sup>.

Enzymes like the protein kinase S6, and stress-activated protein kinase JNK have the capacity to mediate induction of TNF  $\alpha$ -stimulated transcriptional activity, via phosphorylation of RelA, and c-Jun correspondingly<sup>21,51</sup>. It can be noted that c-Jun may activate TNF $\alpha$  gene expression<sup>45</sup> itself, which probably allows tumor promotion by amplification of TNF-induced signal cascades<sup>52</sup>. Genotoxic conditions and radiation, trigger c-Abl, p53, ATM (Ataxia telangiectasia mutated), and other proteins to initiate JNK signal pathways<sup>51,53</sup> and in parallel ATM offers a scaffold that accommodates induction of RelA transcription-coupled synthesis of type I and type III interferons and CC and CXC chemokines<sup>21</sup>.

TNF $\alpha$  induces MMP-9 protein expression and mRNA level in U937 cells, via kinase AKT-mediated-NF $\kappa$ B/p65 activation and JNK-mediated c-Jun activation; thereby, cooperative recruitment of histone acetyltransferase p300 to *mmp9* promoter regions surrounding NF- $\kappa$ B and AP-1 binding sites modifies the level of DNA looping<sup>54</sup>. By overexpressing *mmp2* and *mmp9* leukemic cells can degrade tight junction proteins ZO-1, claudin-5 and occludin, resulting in increased permeability of the Blood-Brain-Barrier<sup>55</sup>. It is therefore not surprising that bioinformatic analysis of the gene expression signatures for clinically significant presence of leukemic blast cells in the cerebrospinal fluid in childhood acute lymphoblastic leukemia, implicated alterations in the NF- $\kappa$ B network, including AKT, among the main factors involved<sup>56</sup>.

One characteristic example of an NF- $\kappa$ B target gene that encodes a protein regulating tissue metabolism, integrity, and gene expression, is *muc1*<sup>57</sup>. The full-length product of the *muc1* gene, Muc1, is a transmembrane protein that is normally expressed on the luminal surfaces of ductal epithelia, regulates apical-basal polarity, and fine-tunes macrophage phenotypes<sup>58</sup>, while the Muc1 protein-derived cytoplasmic domain provides feedback regulation to NF- $\kappa$ B transcriptional activity<sup>59</sup>.

Many types of virus regulate NF- $\kappa$ B transcriptional activity to tie cell fate with viral propagation<sup>60,61</sup>. Regulation can promote viral replication, prevent virus-induced apoptosis, and even mediate the immune response to the invading pathogen<sup>60</sup>. Inflammatory signals are a key part in pathology of infections, including virus-induced cancer, with the important distinction that viruses use their own mechanisms for control of the NF- $\kappa$ B network, to change the kinetics of expression for specific gene clusters in the cell<sup>60</sup>.

Epstein-Barr virus (EBV) is an example of virus that transforms cells via NF- $\kappa$ B dependent tumor modulators<sup>62</sup>. EBV oncoprotein, latent protein 1 (LMP1), induces MUC1 expression through binding of STAT1 and STAT3 to the *muc1* promoter<sup>63</sup>. LMP1-induced cell invasiveness is suppressed by silencing *muc1*, indicating that the increases in MUC1 expression contribute to the metastasis of EBV-infected tumor cells. The cytoplasmic domain of protein MUC1 (MUC1-C) affects cell growth, by recruitment of  $\beta$ -catenin and p300 on the genes encoding cyclin D1 (*ccnd1*) and c-Myc (*myc*)<sup>64</sup>. In breast cancer cells, complexes of MUC1-C/STAT3 are also detectable on the promoters of STAT3 target genes, such as *ccnd1* and *muc1*<sup>63</sup>. MUC1-C and STAT3 can link cytokine-induced inflammatory response to cancer cell survival. MUC1-C interacts directly with RelA at the Rel homology domain (RHD) and, notably, blocks binding of RelA to I $\kappa$ B $\alpha$ <sup>63</sup>. MUC1-C provides positive feedback to the STAT1/3 and NF- $\kappa$ B RelA transcription factors that activate the *muc1* gene<sup>65</sup>.

Viral oncogenic proteins can have combinatorial effects, too: simultaneous expression of the EBV LMP1, with the human papillomavirus-16 (HPV16) protein E6, transforms primary mouse embryonic fibroblasts through NF- $\kappa$ B<sup>66</sup>. This co-expression of LMP-1 and E6, increases NF- $\kappa$ B activity, suppresses DNA damage response, leading the fibroblasts to transformation. In vitro, LMP-1 and E6 co-expression leads to anchorage-independent growth,

and in nude mice, co-expression induces tumor formation<sup>66</sup>.

### Inflammatory signals and NF- $\kappa$ B synergies in gene expression

Inflammatory signals are transduced by many families of inducible transcription regulatory proteins in the nucleus. Transcription factors of the NF- $\kappa$ B family are in a latent form in the cytoplasm and upon stimuli that induce either phosphorylation or proteolysis of their inhibitor they enter the nucleus<sup>27</sup>, c-Jun factor of the AP-1 family is transcribed and translated rapidly<sup>67</sup> upon phosphorylation of factors that activate its own promoter, making the c-Jun protein available to take over regulation of transcription. STAT proteins can then be activated by JAK family kinases to fine tune the time course of inflammation in a tissue<sup>68</sup>.

NF- $\kappa$ B activity normally fluctuates rapidly according to tissue needs, and regulation of its target genes such as *nfkbia* (I $\kappa$ B $\alpha$ ) and *stat3* serves to allow a restricted window of activity by cell-specific negative feedback; in cancer this network is disrupted, enabling simultaneous decrease and increase of target gene cohorts that do not follow identical kinetics in normal tissue<sup>15,69,70</sup>. In childhood acute lymphoblastic leukemia, reduced levels of both transcripts for the *stat1* and *stat3* genes were associated with a good prognosis, and there was a strong correlation between these two transcripts in the patient samples, as opposed to samples negative for neoplasia<sup>70</sup>.

Inflammatory signals and signals for cell proliferation have been known to intersect and overlap, by interactions between NF- $\kappa$ B and hormone receptors, or by competition for accessory proteins<sup>4</sup>. Cross-talk between hormonal and inflammatory signals determines disease, and becomes apparent in puberty<sup>4,71</sup>.

In particular, recent research data converge to suggest that NF- $\kappa$ B changes the chromatin landscape and enables access of AP-1 and then STAT3, where the ratio between the protein partners composing the AP-1 dimer contributes to altering chromatin accessibility in subsequent rounds of transcription<sup>72,73</sup>. Furthermore, the posttranslational phosphorylation of the RelA on serine 276 enables on the one hand inducibility of inflammatory genes by ROS, and synergy with AP-1, and on the other hand repression by glucocorticoids via GR<sup>74</sup>. AP-1 can bring the ATP-dependent chromatin remodeler SWI/SNF to increase histone acetylation<sup>75</sup>. STAT3, on the other hand, recruits acetyltransferase p300 to increase acetylation and transcriptional activity of RelA under certain conditions<sup>76,77</sup>. Furthermore, STAT3 induces expression of *fos*<sup>73</sup>.

The protein products of the human *fos* and *jun* genes are the proteins c-Fos and c-Jun, which form one of the most thermodynamically stable versions of the dimeric transcription factor AP-1<sup>78,79</sup>. Their protein families have a distinct capacity to form heterodimers, while some of them, notably c-Fos cannot form homodimers (with itself), a feature that dictates the priority of discrete signal combinations to regulate gene expression from chromatin loci that allow access to the AP-1 binding site ATGACTCAT<sup>80,81</sup>. c-Fos enables mTOR to regulate the TLR-induced T-cell response in vivo by controlling the balance between IL-12 and IL-10<sup>49</sup>, while c-Jun activity mainly characterizes T-helper cell subsets Th1 and Th17<sup>45</sup>.

Tumor progression, especially invasion and migration are in many types of cancer experimentally repeated by stimulation of neoplasia with TNF $\alpha$  and tumor promoter, Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) that activates protein kinase C<sup>82</sup>. PKC may also activate p65 RelA Ser-536 phosphorylation to enhance selectively DNA binding affinity without affecting I $\kappa$ B degradation or p65 nuclear translocation<sup>83</sup>.

This capacity to bypass I $\kappa$ B $\alpha$  provides an additional mechanism for tumor promotion by PMA, and possibly also explains lack of glucocorticoid -induced cytostasis for some cell types<sup>84,85</sup>. In prostate and ovarian adenocarcinoma IKK $\beta$  phosphorylates p65 Ser536 and thereby can decrease sensitivity of cancer cells to proteasome inhibitors<sup>15,86,87</sup>. At least in ovarian cancer cells both *in vitro* and *in vivo*, this type of p65 RelA activation was induced after proteasome inhibition with bortezomib, allowing recruitment of S536P-p65 to the promoter of chemokine IL-8 in tumor tissue<sup>88</sup>. p65 can recruit different combinations of other transcription factors on the IL-8 gene promoter, such as and transcription factor EGR1<sup>87</sup>.

### The example of NF- $\kappa$ B synergy with AP-1

NF- $\kappa$ B on the IL-8 gene promoter has the capacity to integrate regulation by different types of transcription factors including AP-1, EGR1, helicase WRN<sup>89</sup>, and MUC1<sup>90</sup>. AP-1 has overlapping sets of gene targets with NF- $\kappa$ B, and in some gene promoters, such as IL-8, or TANK, AP-1 can amplify NF- $\kappa$ B-dependent early gene expression that is induced up to 1 hour after cell stimulation with TNF<sup>27,91</sup>, and possibly expel NF- $\kappa$ B later, as is suggested by *jun*-quencing siRNA for TNF-induced invasion genes for triple negative breast cancer<sup>81</sup>. This way, the expression of inflammatory genes could be followed by the expression of genes that restore tissue function<sup>92</sup>.

Abnormal coordination between the transcription factors involved in the inflammation and regeneration sequence could cause chronic inflammation, or cancer, depending on the type of gene targets affected by the disrupted feedback response<sup>15</sup>. In airway smooth muscle cells in asthma, the *il8* promoter chromatin is enriched in the acetyltransferase p300, and histone H3 lysine 18 acetylation; in contrast, the histone acetylation reader proteins, Brd3 and Brd4, are present in both cells from patients, as well as healthy cells, on this promoter, and Brd4 appears an essential limiting factor for *il8* expression<sup>93</sup>. Use of Bromodomain and extraterminal (BET) inhibitors reduces *il8* expression without cytotoxic effect on those cells<sup>93</sup>.

Monocytic cells stimulated by TNF $\alpha$  express IL-8<sup>27,94</sup>. This expression is mainly driven by transcription factor NF- $\kappa$ B which is induced by TNF $\alpha$ , in synergy with AP-1. AP-1 amplifies activity of the NF- $\kappa$ B dependent *il8* gene promoter; AP-1 activity can be separately induced by activators of protein kinase C, such as phorbol esters<sup>80</sup>. Recent studies have suggested a role of NF- $\kappa$ B as a pioneer factor that promotes an open chromatin in response to inflammatory signaling on the chromosomal sites of at least certain cohorts of the TNF- regulated genes<sup>81</sup>.

AP-1 in turn, can amplify inflammatory cascades enhancing expression of diverse genes, including *tnf*<sup>45</sup>, *lfnb1*, and metalloproteases that degrade the basal lamina to enable matrix invasion<sup>54,95</sup>. As TNF can increase further AP-1 activity also via NF- $\kappa$ B-induced genes, restriction of AP-1 activity, is an essential limit on disease pathology.

The HPV virus restricts AP-1 activity, and can thereby limit aggressiveness of HPV-related cancer by protein E2: Epidemiologically, HPV-related and HPV-unrelated sites have similar tumor growth dynamics once initiated<sup>96</sup>. However, survival rates for HPV-positive and HPV-negative tumors are drastically different<sup>96</sup>. AP-1 activity could explain that difference in prognosis, as selective participation of c-Jun in AP-1 dimers appears to promote poor differentiation and aggressive tumorigenesis only in HPV negative cases, while HPV infection leads to better differentiation and prognosis<sup>97</sup>. HPV protein E2 inhibits AP-1-dependent HPV chromatin transcription through bromodomain protein Brd4 that binds to acetylated histones. Knockdown of Brd4 in human cells alleviates E2-mediated repression of HPV transcription<sup>98</sup>. These results highlight the importance of AP-1

contribution to transcriptional activity of cancer-promoting genes.

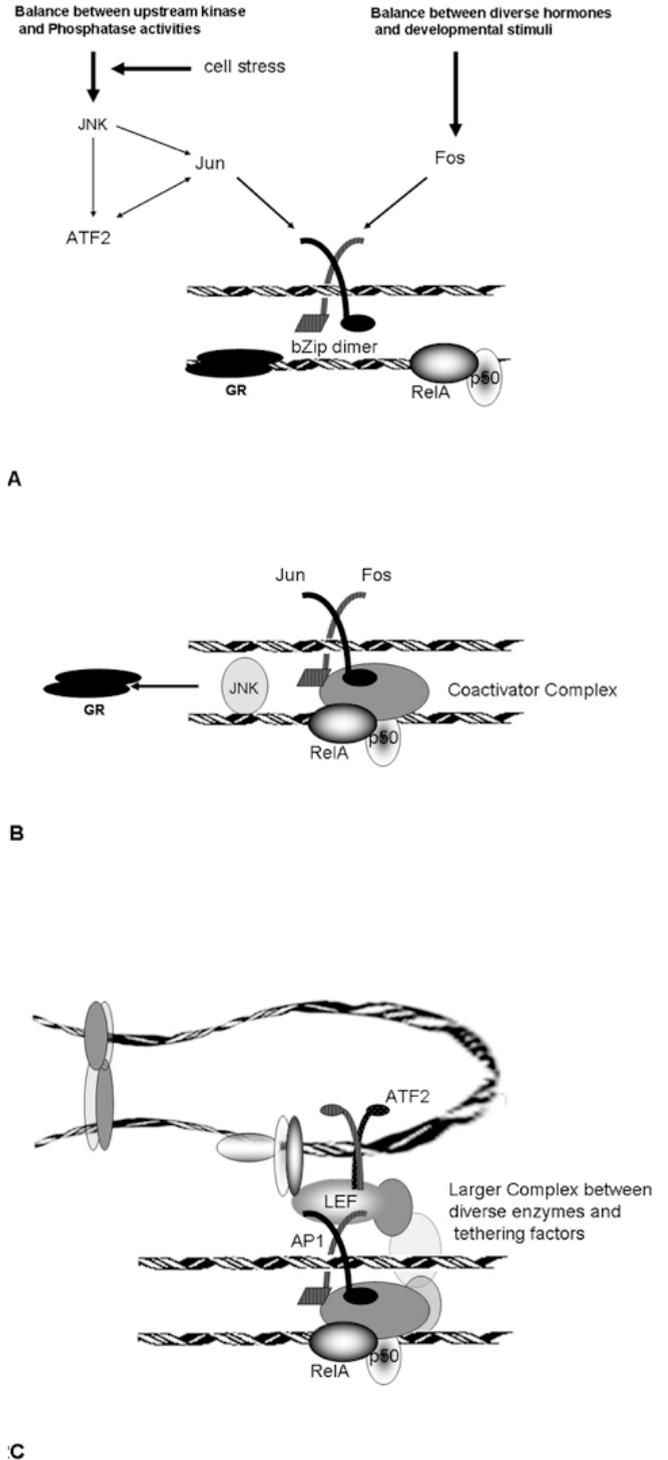
### Therapeutic implications of cancer plasticity

One effect of cancer drugs that can result to drug resistance, is the induction of cell stress<sup>99,35</sup>. A key example is the induction of NF- $\kappa$ B activity by its FDA-approved blocker, Bortezomib. Bortezomib blocks proteasome, activity, triggering auxiliary proteolytic mechanisms such as the lysosome to degrade I $\kappa$ B $\alpha$ <sup>35,100</sup>. Even a last generation drug that targets NF- $\kappa$ B-dependent gene expression, the BET inhibitor JQ1, can be rendered ineffective by abnormal activity of the wnt/ $\beta$ -catenin signaling cascade, driving myc gene expression through an alternative enhancer<sup>101</sup>. In particular, JQ1-resistant cancer may activate myc expression from the pvt promoter without a detectable contribution to JQ1 resistance by the pvt gene product.

In respect to the wnt pathway, diverse mechanisms can be expected to modulate JQ1 resistance:

- The proteasome and lysosome systems interact in  $\beta$ -catenin storage and degradation<sup>102,103</sup>.
- The downstream signalling of  $\beta$ -catenin can be activated by synergy of wnt pathway protein LEF1 with ATF2 even in the absence of  $\beta$ -catenin stabilization<sup>104</sup>. ATF2 is a c-Jun partner protein and an activator for the jun gene<sup>105</sup>. (Figure 2) ATF2 is used by EBV to induce myc and thereby force expression of the EBV-encoded RNAs<sup>106</sup>. It is interesting that *lef1* is an NF- $\kappa$ B target gene<sup>107,108</sup>. LEF1 induces myc expression in subsets of breast cancer, and of acute leukemia cells<sup>109,110</sup>. LEF1 also gives feedback to the NF- $\kappa$ B transcriptional activity: IL-1 $\beta$  stimulation induces chromatin DNA looping in cyclooxygenase 2 (*cox2*) and matrix metalloproteinase 13 (*mmp13*) genomic loci, through interaction of LEF1 with  $\beta$ -catenin, AP-1, and NF- $\kappa$ B that augments expression of COX2 and MMP13<sup>111</sup>. Specifically, chromosome conformation capture (3C) assay shows the 5' and 3' genomic regions of these genes juxtaposed after stimulation of cells with IL-1 $\beta$ <sup>111</sup>.
- It must be noted here that increased levels of type I collagen can also induce I $\kappa$ B $\alpha$  phosphorylation without degradation, and p65 translocation followed by *lef1* expression, resulting in EMT, in human pancreatic carcinoma (PANC-1), colon carcinoma (DLD1), and normal kidney proximal tubule epithelial (HK-2) cells<sup>107</sup>. p65 nuclear translocation and LEF1 activation was also involved in HGF-induced EMT of triple negative breast cancer cells<sup>108</sup>. If these events occur in the presence of intact I $\kappa$ B $\alpha$  this could allow I $\kappa$ B $\alpha$  to neutralize tumor suppressor p53<sup>112</sup>, enabling growth of cancer cells with wildtype p53.
- Inactivation of apoptotic BH3 domain proteins, which renders many upstream-targeted drugs ineffective<sup>85, 113</sup>.
- MUC1 protein overexpression<sup>114</sup>. MUC1 can recruit  $\beta$ -catenin and p300, and thereby activate the myc promoter independently from Brd4; MUC1 inhibitor, therefore, kills human lung adenocarcinoma cells in synergy with JQ1<sup>114</sup>.
- The MEK/ERK pathway can sustain cancer cell viability in synergy with wnt and Brd4<sup>115</sup>.
- mTOR activity. Against osteosarcoma cells, rapamycin and JQ1 can have synergistic cytotoxicity<sup>116</sup>. However, temsirolimus induces canine mammary carcinoma cells with high HER2/3 and Src activity to overexpress MUC1 and  $\beta$ -catenin<sup>117</sup>, making c-Src an important variable here.

Figure 2. Transcriptional regulation by NF- $\kappa$ B integrates signaling pathways through hormones and cytokines.



(A) Several genes that encode for proteins regulating cell growth, are themselves controlled by AP-1, GR, and NF- $\kappa$ B. The interactions between these transcription factors integrate signals from cell stress and hormones to change gene expression.

(B) Steroid receptors interact with signal pathways of inflammation and cell stress at multiple levels. These levels include both chemical (covalent modifications) as well as physical (steric hindrance).

(C) DNA looping in chromatin allows larger complexes to form between diverse proteins. The presence of ATF2 for example, allows recruitment of protein LEF1, which integrates noncanonical wnt signaling on an enhancer. The enhancer can then continue to operate when redundant cofactors are blocked. Wnt signaling was recently proposed to compensate for Brd4 in enhancing

*myc* expression of JQ1-resistant cell lines through an alternative enhancer of *myc*.

Source: author's original figures.

Importantly, wnt signaling is also known to act systemically as a potent metastasis suppressor<sup>118</sup>. Therefore the activity of interacting pathways that regulate metastasis directly is crucial in evaluation of cancer gene expression. In addition, comparative analysis of transcripts for factors, such as c-Myc that steer cell metabolism, with the turnover of apoptotic proteins, can yield a useful lead to translational approaches in defining therapeutic targets, and in decreasing the potential for side-effects<sup>85,119</sup>.

Future translational work will assess the resulting synergies of rationally designed anti-inflammatory agents<sup>120</sup> and match anti-inflammatory intervention to classical interventions on growth-factor-receptors, or hormone receptors<sup>32,121</sup>. Analysis of secreted cytokines or miRNA signatures can help to evaluate and develop new therapeutic approaches<sup>36,122</sup>. Translational research is thereby expected to help refine application of established drugs, and augment innovative strategies.

## Bibliography

1. Vidal PM, Lemmens E, Dooley D, et al. The role of “anti-inflammatory” cytokines in axon regeneration. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013; 24: 1-12.
2. Berretta A, Gowing EK, Jasoni CL, et al. Sonic hedgehog stimulates neurite outgrowth in a mechanical stretch model of reactive-astrogliosis. *Sci Rep.* 2016; 6: 21896.
3. Cha J, Burnum-Johnson KE, Bartos A, et al. Muscle Segment Homeobox Genes Direct Embryonic Diapause by Limiting Inflammation in the Uterus. *J Biol Chem.* 2015; 290: 15337-15349.
4. Copland JA, Sheffield-Moore M, Koldzic-Zivanovic N, et al. Sex steroid receptors in skeletal differentiation and epithelial neoplasia: is tissue-specific intervention possible? *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol.* 2009; 31: 629-641.
5. Arguello M, Paz S, Ferran C, et al. Anti-viral tetris: modulation of the innate anti-viral immune response by A20. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 809: 49-64.
6. Moharil J, Lei P, Tian J, et al. Lentivirus Live Cell Array for Quantitative Assessment of Gene and Pathway Activation during Myogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *PLoS One.* 2015; 10: e0141365.
7. Koria P, Andreadis ST. Epidermal morphogenesis: the transcriptional program of human keratinocytes during stratification. *J Invest Dermatol.* 2006; 126: 1834-841.
8. Koria P, Brazeau D, Kirkwood K, et al. Gene expression profile of tissue engineered skin subjected to acute barrier disruption. *J Invest Dermatol.* 2003; 121: 368-382.
9. Toufighi K, Yang J-S, Luis NM, et al. Dissecting the calcium-induced differentiation of human primary keratinocytes stem cells by integrative and structural network analyses. *PLoS Comput Biol.* 2015; 11: e1004256.
10. Fan H, Zhang K, Shan L, et al. Reactive astrocytes undergo M1 microglia/macrophage-induced necroptosis in spinal cord injury. *Mol Neurodegener.* 2016; 11: 14.
11. Ogura Y, Hindi SM, Sato S, et al. TAK1 modulates satellite stem cell homeostasis and skeletal muscle repair. *Nat Commun.* 2015; 6: 10123.
12. Tassi I, Rikhi N, Claudio E, et al. The NF- $\kappa$ B regulator Bcl-3 modulates inflammation during contact hypersensitivity reactions in radioresistant cells. *Eur J Immunol.* 2015; 45: 1059-1068.
13. Brown JD, Lin CY, Duan Q, et al. NF- $\kappa$ B directs dynamic super enhancer formation in inflammation and atherogenesis. *Mol Cell.* 2014; 56: 219-231.
14. Guan Y, Yao H, Wang J, et al. NF- $\kappa$ B-DICER-miRs Axis Regulates TNF- $\alpha$  Expression in Responses to Endotoxin Stress. *Int J Biol Sci.* 2015; 11: 1257-1268.
15. Vlahopoulos SA, Cen O, Hengen N, et al. Dynamic aberrant NF- $\kappa$ B spurs tumorigenesis: A new model encompassing the microenvironment. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015; 26: 389-403.
16. Cieřlik M, Bekiranov S. Genome-wide predictors of NF- $\kappa$ B recruitment and transcriptional activity. *BioData Min.* 2015; 8: 37.
17. Schmidt SF, Larsen BD, Loft A, et al. Acute TNF-induced repression of cell identity genes is mediated by NF $\kappa$ B-directed redistribution of cofactors from super-enhancers. *Genome Res.* 2015; 25: 1281-1294.
18. Bakas P, Liapis A, Vlahopoulos S, et al. Estrogen receptor alpha and beta in uterine fibroids: a basis for altered estrogen responsiveness. *Fertil Steril.* 2008; 90: 1878-1885.
19. Yaniv M. Chromatin remodeling: from transcription to cancer. *Cancer Genet.* 2014; 207: 352-357.
20. Witte S, Bradley A, Enright AJ, et al. High-density P300 enhancers control cell state transitions. *BMC Genomics.* 2015; 16: 903.
21. Choudhary S, Boldogh I, Brasier AR. Inside-Out Signaling Pathways from Nuclear Reactive Oxygen Species Control

- Pulmonary Innate Immunity. *J Innate Immun.* 2016; 8: 143-155.
22. Kong J, Crissey MAS, Stairs DB, et al. Cox2 and  $\beta$ -catenin/T-cell factor signaling intestinalize human esophageal keratinocytes when cultured under organotypic conditions. *Neoplasia N Y N.* 2011; 13: 792-805.
23. Hah N, Benner C, Chong L-W, et al. Inflammation-sensitive super enhancers form domains of coordinately regulated enhancer RNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112: E297-302.
24. Burns KA, Korach KS. Estrogen receptors and human disease: an update. *Arch Toxicol.* 2012; 86: 1491-1504.
25. Logotheti S, Papaevangelidou D, Michalopoulos I, et al. Progression of mouse skin carcinogenesis is associated with increased ER $\alpha$  levels and is repressed by a dominant negative form of ER $\alpha$ . *PLoS One.* 2012; 7: e41957.
26. Barozzi I, Simonatto M, Bonifacio S, et al. Coregulation of transcription factor binding and nucleosome occupancy through DNA features of mammalian enhancers. *Mol Cell.* 2014; 54: 844-857.
27. Vlahopoulos S, Boldogh I, Casola A, et al. Nuclear factor-kappaB-dependent induction of interleukin-8 gene expression by tumor necrosis factor alpha: evidence for an antioxidant sensitive activating pathway distinct from nuclear translocation. *Blood.* 1999; 94: 1878-1889.
28. Diermeier S, Kolovos P, Heizinger L, et al. TNF $\alpha$  signalling primes chromatin for NF- $\kappa$ B binding and induces rapid and widespread nucleosome repositioning. *Genome Biol.* 2014; 15: 536.
29. Tartey S, Takeuchi O. Chromatin Remodeling and Transcriptional Control in Innate Immunity: Emergence of Akirin2 as a Novel Player. *Biomolecules.* 2015; 5: 1618-1633.
30. Shen M, Shi H. Sex Hormones and Their Receptors Regulate Liver Energy Homeostasis. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 294278.
31. Vlahopoulos S, Zimmer WE, Jenster G, et al. Recruitment of the androgen receptor via serum response factor facilitates expression of a myogenic gene. *J Biol Chem.* 2005; 280: 7786-7792.
32. Jin R, Yamashita H, Yu X, et al. Inhibition of NF-kappa B signaling restores responsiveness of castrate-resistant prostate cancer cells to anti-androgen treatment by decreasing androgen receptor-variant expression. *Oncogene.* 2015; 34: 3700-3710.
33. Brasier AR, Jamaluddin M, Casola A, et al. A promoter recruitment mechanism for tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-8 transcription in type II pulmonary epithelial cells. Dependence on nuclear abundance of Rel A, NF-kappaB1, and c-Rel transcription factors. *J Biol Chem.* 1998; 273: 3551-3561.
34. Sato A. The human immunodeficiency virus protease inhibitor ritonavir is potentially active against urological malignancies. *OncoTargets Ther.* 2015; 8: 761-768.
35. Moschovi M, Critselis E, Cen O, et al. Drugs acting on homeostasis: challenging cancer cell adaptation. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015; 1-13.
36. Jones VS, Huang R-Y, Chen L-P, et al. Cytokines in cancer drug resistance: Cues to new therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1865: 255-265.
37. Shi Y, Shu B, Yang R, et al. Wnt and Notch signaling pathway involved in wound healing by targeting c-Myc and Hes1 separately. *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6: 120.
38. Kuo H-P, Wang Z, Lee D-F, et al. Epigenetic roles of MLL oncoproteins are dependent on NF- $\kappa$ B. *Cancer Cell.* 2013; 24: 423-437.
39. Natarajan V, Komarov AP, Ippolito T, et al. Peptides genetically selected for NF- $\kappa$ B activation cooperate with oncogene Ras and model carcinogenic role of inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111: E474-483.
40. Millet P, McCall C, Yoza B. RelB: an outlier in leukocyte biology. *J Leukoc Biol.* 2013; 94: 941-951.
41. Font-Burgada J, Shalapour S, Ramaswamy S, et al. Hybrid Periportal Hepatocytes Regenerate the Injured Liver without Giving Rise to Cancer. *Cell.* 2015; 162: 766-779.
42. Aguilera-Aguirre L, Hosoki K, Bacsai A, et al. Whole transcriptome analysis reveals an 8-oxoguanine DNA glycosylase-1-driven DNA repair-dependent gene expression linked to essential biological processes. *Free Radic Biol Med.* 2015; 81: 107-118.
43. Carr T, Krishnamoorthy V, Yu S, et al. The transcription factor lymphoid enhancer factor 1 controls invariant natural killer T cell expansion and Th2-type effector differentiation. *J Exp Med.* 2015; 212: 793-807.
44. Alshevskaya AA, Lopatnikova JA, Shkaruba NS, et al. Differences of IL-1 $\beta$  Receptors Expression by Immunocompetent Cells Subsets in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 948393.
45. Shebzukhov YV, Horn K, Brazhnik KI, et al. Dynamic changes in chromatin conformation at the TNF transcription start site in T helper lymphocyte subsets. *Eur J Immunol.* 2014; 44: 251-264.
46. Lin C-P, Huang P-H, Lai CF, et al. Simvastatin Attenuates Oxidative Stress, NF- $\kappa$ B Activation, and Artery Calcification in LDLR-/- Mice Fed with High Fat Diet via Down-regulation of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and TNF Receptor 1. *PLoS One.* 2015; 10: e0143686.
47. Kumar P, Monin L, Castillo P, et al. Intestinal Interleukin-17 Receptor Signaling Mediates Reciprocal Control of the Gut Microbiota and Autoimmune Inflammation. *Immunity.* 2016; 44: 659-671.
48. Winsauer C, Kruglov AA, Chashchina AA, et al. Cellular sources of pathogenic and protective TNF and experimental strategies based on utilization of TNF humanized mice. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014; 25: 115-123.
49. Ma X, Yan W, Zheng H, et al. Regulation of IL-10 and IL-12 production and function in macrophages and dendritic cells. *F1000Research*; 4. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.12688/f1000research.7010.1.
50. Efimov GA, Kruglov AA, Khlopchatnikova ZV, et al. Cell-type-restricted anti-cytokine therapy: TNF inhibition from one pathogenic source. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Epub ahead of print March 2, 2016. DOI: 10.1073/pnas.1520175113.
51. Vlahopoulos S, Zoumpourlis VC. JNK: a key modulator of intracellular signaling. *Biochem Biokhimiia.* 2004; 69: 844-854.
52. Arnott CH, Scott KA, Moore RJ, et al. Tumour necrosis factor-alpha mediates tumour promotion via a PKC alpha- and AP-1-dependent pathway. *Oncogene.* 2002; 21: 4728-4738.
53. Kim W-J, Rajasekaran B, Brown KD. MLH1- and ATM-dependent MAPK signaling is activated through c-Abl in response to the alkylator N-methyl-N'-nitro-N'-nitrosoguanidine. *J Biol Chem.* 2007; 282: 32021-32031.
54. Chen Y-J, Chang L-S. NF $\kappa$ B- and AP-1-mediated DNA looping regulates matrix metalloproteinase-9 transcription in TNF- $\alpha$ -treated human leukemia U937 cells. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1849: 1248-1259.
55. Feng S, Cen J, Huang Y, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 secreted by leukemic cells increase the permeability of blood-brain barrier by disrupting tight junction proteins. *PLoS One.* 2011; 6: e20599.
56. Hicks C, Sitthi-Amorn J, Douglas J, et al. Molecular Analysis of Central Nervous System Disease Spectrum in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Med Insights Oncol.* 2016; 10: 5-15.
57. Mehla K, Singh PK. MUC1: a novel metabolic master regulator. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1845: 126-135.
58. Kato K, Uchino R, Lillehoj EP, et al. Membrane-Tethered MUC1 Mucin Counter-Regulates the Phagocytic Activity of Macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016; 54: 515-523.
59. Barham W, Chen L, Tikhomirov O, et al. Aberrant activation of NF- $\kappa$ B signaling in mammary epithelium leads to abnormal growth and ductal carcinoma in situ. *BMC Cancer.* 2015; 15: 647.

60. Hiscott J, Kwon H, Génin P. Hostile takeovers: viral appropriation of the NF-kappaB pathway. *J Clin Invest*. 2001; 107: 143-151.
61. Jamaluddin M, Choudhary S, Wang S, et al. Respiratory syncytial virus-inducible BCL-3 expression antagonizes the STAT/IRF and NF-kappaB signaling pathways by inducing histone deacetylase 1 recruitment to the interleukin-8 promoter. *J Virol*. 2005; 79: 15302-15313.
62. Zhou H, Schmidt SCS, Jiang S, et al. Epstein-Barr virus oncoprotein super-enhancers control B cell growth. *Cell Host Microbe*. 2015; 17: 205-216.
63. Kufe DW. MUC1-C oncoprotein as a target in breast cancer: activation of signaling pathways and therapeutic approaches. *Oncogene*. 2013; 32: 1073-1081.
64. Li Y, Yi H, Yao Y, et al. The cytoplasmic domain of MUC1 induces hyperplasia in the mammary gland and correlates with nuclear accumulation of  $\beta$ -catenin. *PloS One*. 2011; 6: e19102.
65. Gaemers IC, Vos HL, Volders HH, et al. A stat-responsive element in the promoter of the episialin/MUC1 gene is involved in its overexpression in carcinoma cells. *J Biol Chem*. 2001; 276: 6191-6199.
66. Shimabuku T, Tamanaha A, Kitamura B, et al. Dual expression of Epstein-Barr virus, latent membrane protein-1 and human papillomavirus-16 E6 transform primary mouse embryonic fibroblasts through NF- $\kappa$ B signaling. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7: 1920-1934.
67. Mina M, Magi S, Jurman G, et al. Promoter-level expression clustering identifies time development of transcriptional regulatory cascades initiated by ErbB receptors in breast cancer cells. *Sci Rep*. 2015; 5: 11999.
68. Zouein FA, Altara R, Chen Q, et al. Pivotal Importance of STAT3 in Protecting the Heart from Acute and Chronic Stress: New Advancement and Unresolved Issues. *Front Cardiovasc Med*. 2015; 2: 36.
69. Sarkar S, Kantara C, Ortiz I, et al. Progastrin overexpression imparts tumorigenic/metastatic potential to embryonic epithelial cells: phenotypic differences between transformed and nontransformed stem cells. *Int J Cancer*. 2012; 131: E1088-1099.
70. Adamaki M, Tsotra M, Vlahopoulos S, et al. STAT transcript levels in childhood acute lymphoblastic leukemia: STAT1 and STAT3 transcript correlations. *Leuk Res*. Epub ahead of print September 11, 2015. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.09.004.
71. Bove R, Chitnis T. The role of gender and sex hormones in determining the onset and outcome of multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2014; 20: 520-526.
72. Dinasarapu AR, Gupta S, Ram Maurya M, et al. A combined omics study on activated macrophages-enhanced role of STATs in apoptosis, immunity and lipid metabolism. *Bioinforma Oxf Engl*. 2013; 29: 2735-2743.
73. Fleming JD, Giresi PG, Lindahl-Allen M, et al. STAT3 acts through pre-existing nucleosome-depleted regions bound by FOS during an epigenetic switch linking inflammation to cancer. *Epigenetics Chromatin*. 2015; 8: 7.
74. Doucas V, Shi Y, Miyamoto S, et al. Cytoplasmic catalytic subunit of protein kinase A mediates cross-repression by NF-kappa B and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97: 11893-11898.
75. Calao M, Burny A, Quivy V, et al. A pervasive role of histone acetyltransferases and deacetylases in an NF-kappaB-signaling code. *Trends Biochem Sci*. 2008; 33: 339-349.
76. Lee H, Herrmann A, Deng J-H, et al. Persistently activated Stat3 maintains constitutive NF-kappaB activity in tumors. *Cancer Cell*. 2009; 15: 283-293.
77. Togi S, Shiga K, Muromoto R, et al. Y14 positively regulates TNF- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B transcriptional activity via interacting RIP1 and TRADD beyond an exon junction complex protein. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2013; 191: 1436-1444.
78. Bakiri L, Matsuo K, Wisniewska M, et al. Promoter specificity and biological activity of tethered AP-1 dimers. *Mol Cell Biol*. 2002; 22: 4952-4964.
79. Crooks RO, Rao T, Mason JM. Truncation, randomization, and selection: generation of a reduced length c-Jun antagonist that retains high interaction stability. *J Biol Chem*. 2011; 286: 29470-29479.
80. Casola A, Garofalo RP, Jamaluddin M, et al. Requirement of a novel upstream response element in respiratory syncytial virus-induced IL-8 gene expression. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2000; 164: 5944-5951.
81. Qiao Y, He H, Jonsson P, et al. AP-1 Is a Key Regulator of Proinflammatory Cytokine TNF $\alpha$ -mediated Triple-negative Breast Cancer Progression. *J Biol Chem*. 2016; 291: 5068-5079.
82. Chandrika G, Natesh K, Ranade D, et al. Suppression of the invasive potential of Glioblastoma cells by mTOR inhibitors involves modulation of NF $\kappa$ B and PKC- $\alpha$  signaling. *Sci Rep*. 2016; 6: 22455.
83. Ren J, Wang Q, Morgan S, et al. Protein kinase C- $\delta$  (PKC $\delta$ ) regulates proinflammatory chemokine expression through cytosolic interaction with the NF- $\kappa$ B subunit p65 in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 2014; 289: 9013-9026.
84. Logotheti S, Khoury N, Vlahopoulos SA, et al. N-bromotaurine surrogates for loss of antiproliferative response and enhances cisplatin efficacy in cancer cells with impaired glucocorticoid receptor. *Transl Res J Lab Clin Med*. Epub ahead of print March 21, 2016. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.03.009.
85. Sionov RV, Vlahopoulos SA, Granot Z. Regulation of Bim in Health and Disease. *Oncotarget*. 2015; 6: 23058-23134.
86. Zhang L, Shao L, Creighton CJ, et al. Function of phosphorylation of NF- $\kappa$ B p65 ser536 in prostate cancer oncogenesis. *Oncotarget*. 2015; 6: 6281-6294.
87. Singha B, Gatla HR, Manna S, et al. Proteasome inhibition increases recruitment of I $\kappa$ B kinase  $\beta$  (IKK $\beta$ ), S536P-p65, and transcription factor EGR1 to interleukin-8 (IL-8) promoter, resulting in increased IL-8 production in ovarian cancer cells. *J Biol Chem*. 2014; 289: 2687-2700.
88. Singha B, Gatla HR, Phyto S, et al. IKK inhibition increases bortezomib effectiveness in ovarian cancer. *Oncotarget*. 2015; 6: 26347-26358.
89. Mizutani T, Ishizaka A, Furuichi Y. The Werner Protein Acts as a Coactivator of Nuclear Factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) on HIV-1 and Interleukin-8 (IL-8) Promoters. *J Biol Chem*. 2015; 290: 18391-18399.
90. Alam M, Rajabi H, Ahmad R, et al. Targeting the MUC1-C oncoprotein inhibits self-renewal capacity of breast cancer cells. *Oncotarget*. 2014; 5: 2622-2634.
91. Yang J, Mitra A, Dojer N, et al. A probabilistic approach to learn chromatin architecture and accurate inference of the NF- $\kappa$ B/RelA regulatory network using ChIP-Seq. *Nucleic Acids Res*. 2013; 41: 7240-7259.
92. Park MH, Hong JT. Roles of NF- $\kappa$ B in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells*; 5. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.3390/cells5020015.
93. Clifford RL, Patel JK, John AE, et al. CXCL8 histone H3 acetylation is dysfunctional in airway smooth muscle in asthma: regulation by BET. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015; 308: L962-972.
94. Lee J-S, Song C-H, Lim J-H, et al. The production of tumour necrosis factor-alpha is decreased in peripheral blood mononuclear cells from multidrug-resistant tuberculosis patients following stimulation with the 30-kDa antigen of Mycobacterium tuberculosis. *Clin Exp Immunol*. 2003; 132: 443-449.
95. Mancino A, Termanini A, Barozzi I, et al. A dual cis-regulatory code links IRF8 to constitutive and inducible gene expression in macrophages. *Genes Dev*. 2015; 29: 394-408.
96. Brouwer AF, Eisenberg MC, Meza R. Age Effects and Temporal

- Trends in HPV-Related and HPV-Unrelated Oral Cancer in the United States: A Multistage Carcinogenesis Modeling Analysis. *PLoS One*. 2016; 11: e0151098.
97. Gupta S, Kumar P, Kaur H, et al. Selective participation of c-Jun with Fra-2/c-Fos promotes aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in tongue cancer. *Sci Rep*. 2015; 5: 16811.
98. Wu S-Y, Lee A-Y, Hou SY, et al. Brd4 links chromatin targeting to HPV transcriptional silencing. *Genes Dev*. 2006; 20: 2383-2396.
99. Lambrou GI, Papadimitriou L, Chrousos GP, et al. Glucocorticoid and proteasome inhibitor impact on the leukemic lymphoblast: multiple, diverse signals converging on a few key downstream regulators. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 351: 142-151.
100. Vlahopoulos S, Critselis E, Voutsas IF, et al. New use for old drugs? Prospective targets of chloroquinines in cancer therapy. *Curr Drug Targets*. 2014; 15: 843-851.
101. Rathert P, Roth M, Neumann T, et al. Transcriptional plasticity promotes primary and acquired resistance to BET inhibition. *Nature*. 2015; 525: 543-547.
102. Sukhdeo K, Mani M, Hideshima T, et al.  $\beta$ -catenin is dynamically stored and cleared in multiple myeloma by the proteasome-aggresome-autophagosome-lysosome pathway. *Leukemia*. 2012; 26: 1116-1119.
103. Wang S, Hannafon BN, Lind SE, et al. Zinc Protoporphyrin Suppresses  $\beta$ -Catenin Protein Expression in Human Cancer Cells: The Potential Involvement of Lysosome-Mediated Degradation. *PLoS One*. 2015; 10: e0127413.
104. Grumolato L, Liu G, Harembaki T, et al.  $\beta$ -Catenin-independent activation of TCF1/LEF1 in human hematopoietic tumor cells through interaction with ATF2 transcription factors. *PLoS Genet*. 2013; 9: e1003603.
105. Vlahopoulos SA, Logotheti S, Mikas D, et al. The role of ATF-2 in oncogenesis. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol*. 2008; 30: 314-327.
106. Owen TJ, O'Neil JD, Dawson CW, et al. Epstein-Barr virus-encoded EBNA1 enhances RNA polymerase III-dependent EBER expression through induction of EBER-associated cellular transcription factors. *Mol Cancer*. 2010; 9: 241.
107. Medici D, Nawshad A. Type I collagen promotes epithelial-mesenchymal transition through ILK-dependent activation of NF-kappaB and LEF-1. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol*. 2010; 29: 161-165.
108. Huang F-I, Chen Y-L, Chang C-N, et al. Hepatocyte growth factor activates Wnt pathway by transcriptional activation of LEF1 to facilitate tumor invasion. *Carcinogenesis*. 2012; 33: 1142-1148.
109. Xu J, Chen Y, Huo D, et al.  $\beta$ -catenin regulates c-Myc and CDKN1A expression in breast cancer cells. *Mol Carcinog*. 2016; 55: 431-439.
110. Guo X, Zhang R, Liu J, et al. Characterization of LEF1 High Expression and Novel Mutations in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *PLoS One*. 2015; 10: e0125429.
111. Yun K, So J-S, Jash A, et al. Lymphoid enhancer binding factor 1 regulates transcription through gene looping. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2009; 183: 5129-5137.
112. Crivellaro S, Panuzzo C, Carrà G, et al. Non genomic loss of function of tumor suppressors in CML: BCR-ABL promotes Ikb $\alpha$  mediated p53 nuclear exclusion. *Oncotarget*. 2015; 6: 25217-25225.
113. Xu Z, Sharp PP, Yao Y, et al. BET inhibition represses miR17-92 to drive BIM-initiated apoptosis of normal and transformed hematopoietic cells. *Leukemia*. Epub ahead of print March 8, 2016. DOI: 10.1038/leu.2016.52.
114. Bouillez A, Rajabi H, Pitroda S, et al. Inhibition of MUC1-C Suppresses MYC Expression and Attenuates Malignant Growth in KRAS Mutant Lung Adenocarcinomas. *Cancer Res*. 2016; 76: 1538-1548.
115. Tögel L, Nightingale R, Chueh AC, et al. Dual targeting of bromodomain and extra-terminal domain proteins, and WNT or MAPK signaling, inhibits c-MYC expression and proliferation of colorectal cancer cells. *Mol Cancer Ther*. Epub ahead of print March 16, 2016. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0724.
116. Lee DH, Qi J, Bradner JE, et al. Synergistic effect of JQ1 and rapamycin for treatment of human osteosarcoma. *Int J Cancer*. 2015; 136: 2055-2064.
117. Timmermans-Sprang EPM, Gracanin A, Mol JA. High basal Wnt signaling is further induced by PI3K/mTor inhibition but sensitive to cSRC inhibition in mammary carcinoma cell lines with HER2/3 overexpression. *BMC Cancer*. 2015; 15: 545.
118. Seth C, Ruiz I Altaba A. Metastases and Colon Cancer Tumor Growth Display Divergent Responses to Modulation of Canonical WNT Signaling. *PLoS One*. 2016; 11: e0150697.
119. Lee DU, Katavolos P, Palanisamy G, et al. Nonselective inhibition of the epigenetic transcriptional regulator BET induces marked lymphoid and hematopoietic toxicity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016; 300: 47-54.
120. Samadi AK, Bilsland A, Georgakilas AG, et al. A multi-targeted approach to suppress tumor-promoting inflammation. *Semin Cancer Biol*. 2015; 35 Suppl: S151-184.
121. Vlahopoulos S, Gritzapis AD, Perez SA, et al. Mannose addition by yeast *Pichia Pastoris* on recombinant HER-2 protein inhibits recognition by the monoclonal antibody herceptin. *Vaccine*. 2009; 27: 4704-4708.
122. Mesrian Tanha H, Mojtabavi Naeini M, Rahgozar S, et al. Integrative computational in-depth analysis of dysregulated miRNA-mRNA interactions in drug-resistant pediatric acute lymphoblastic leukemia cells: an attempt to obtain new potential gene-miRNA pathways involved in response to treatment. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. Epub ahead of print December 23, 2015. DOI: 10.1007/s13277-015-4553-1.

**TLC1-1: Calibración de haces clínicos. Automatización del procesamiento de datos**

E. Hernández Blanch\*

Centro Avanzado en Radioterapia CART

\*Autor para correspondencia: hernandezenrique50@yahoo.com

http://hdl.handle.net/20.500.11799/62976

**Introducción:** Una de las medidas requeridas en los procedimientos de seguridad radiológica y en la protección a pacientes en la práctica de la radioterapia, lo constituye la calibración de los haces de radiación de altas energías emitidas por los aceleradores lineales con fines terapéuticos. El presente trabajo consiste en la creación de una aplicación informática, capaz de ejecutar el procesamiento de los datos, mediante la introducción de elementos de seguridad que permitan disminuir el riesgo de reportar un factor de calibración erróneo.

**Materiales y métodos:** La presente aplicación informática fue confeccionada en una hoja Excel con elementos de la programación orientada a objetos o eventos "Macros". En esta aplicación fueron plasmados los aspectos técnicos del protocolo TRS-398; los datos procesados para el proceso de validación fueron tomados de un acelerador lineal de la marca Varian con energías nominales de rayos X y electrones. Las lecturas de las cámaras cilíndricas y de las cámaras planas paralelas fueron las seleccionadas para completar los formularios creados en la presente aplicación informática.

Con el interés de cumplimentar el objetivo planteado, en el diseño de esta aplicación se encuentra un formulario denominado "Referencias", el cual supervisa las operaciones de los demás formularios y en el caso de que existan datos introducidos que no estén en el intervalo de aceptación establecido, el mismo emitirá instrucciones para el surgimiento de mensajes capaces de bloquear total o parcial las operaciones sucesivas con el sistema de formularios creados.

**Resultados:** Durante el periodo de validación, puesta en servicio e implementación, se ha podido comprobar la eficiencia de las instrucciones destinadas a bloquear el sistema parcial o total (mensajes emergentes), así como la eficiencia del diseño de la aplicación informática para cumplimentar el objetivo planteado.

**Conclusiones:** Debidos a las bondades ofrecidas por la presente aplicación informática, es posible afirmar que ésta cuenta con una serie de características operativas que la convierten en una herramienta útil para la ejecución del proceso de calibración y a su vez para disminuir la probabilidad de aplicar un factor de calibración erróneo durante los cálculos de dosis a pacientes sometidos a radioterapia con altas energías de rayos X y electrones.

**Agradecimientos**

C. Duménigo<sup>a</sup>, J. L. Muciño<sup>b</sup>, M.A. Pastenes<sup>c</sup>, A.R. Laguna<sup>c</sup>.

<sup>a</sup> Centro Nacional de seguridad Nuclear

<sup>b</sup> CNSNS

<sup>c</sup> Médica Sur

**Bibliografía**

1. IAEA. TRS-398. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy.
2. Las Macros en Microsoft Excel. J.P. Comamala (1997-2007).
3. Visual Basic 6. Fco. Javier Ceballos. ISB 84-7897-357-5, Madrid, España.

**TLC1-2: Cálculo de la incertidumbre en la medida de dosis absorbida basado en el TRS 398**

I. Sánchez-Estrada<sup>a,\*</sup>, M. Hernández-Bojórquez<sup>b</sup>, H. Uriarte-Rivera<sup>a</sup>, E. Betancourt-García<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Escuela Superior de Física y Matemáticas, Instituto Politécnico Nacional, México

<sup>b</sup> Centro de Cáncer, Centro Médico ABC, México.

\* Autor para correspondencia: fis.ivonsanchez@gmail.com

http://hdl.handle.net/20.500.11799/62977

**Introducción:** La determinación de la dosis absorbida en agua a la profundidad de referencia, para un haz de calidad Q, según el TRS 398, se calcula mediante la relación:

$$D_{w,Q} = M_Q N_{D,w,Q_0} \quad (1)$$

con  $M_Q = MK_{T,P}K_{POL}K_S$ , donde M es la lectura del dosímetro, corregida por el factor asociado a la presión y temperatura ( $K_{T,P}$ ), el asociado a la polaridad ( $K_{POL}$ ) y el asociado a la recombinación de iones ( $K_S$ ).  $N_{D,w,Q_0}$  es el factor de calibración del dosímetro.

Al ser la dosis absorbida una función de diversas variables, el cálculo de su incertidumbre debe considerar la propagación de las incertidumbres de las mismas. El presente trabajo desarrolla un análisis detallado del cálculo de la incertidumbre de la dosis absorbida.

**Métodos:** El cálculo de las incertidumbres de los factores de corrección  $K_{T,P}$ ,  $K_{POL}$  y  $K_S$ , denotados genéricamente por  $f(x)$ , se obtiene a partir de las incertidumbres de las  $x_i$ , de:

$$\sigma_f = \left[ \sum_{i=1}^N \left( \frac{\partial f}{\partial x_i} \right)^2 \sigma^2(x_i) \right]^{\frac{1}{2}} \quad (2)$$

Donde:  $\sigma_f$  es la incertidumbre de la función f. La incertidumbre de  $N_{D,w,Q_0}$  proviene del certificado de calibración del dosímetro, de la misma manera que la incertidumbre de M para el electrómetro.

El cálculo de la incertidumbre de  $D_{w,Q}$  (incertidumbre en un producto de factores  $q = xy$ ) se obtiene a partir de:

$$\frac{\sigma_q}{|q|} = \frac{\sigma_x}{|x|} + \frac{\sigma_y}{|y|} \quad (3)$$

con  $\frac{\sigma_x}{|x|}$  y  $\frac{\sigma_y}{|y|}$  las incertidumbres fraccionales de x, y, respectivamente.

**Resultados:** Las incertidumbres de los factores de corrección, utilizando (2) son, para  $K_{T,P}$ :

$$\sigma_{K_{T,P}} = \sqrt{\left( \frac{-P_0(273.2+T)}{P^2(273.2+T_0)} \right)^2 \sigma_P^2 + \left( \frac{P_0}{P(273.2+T_0)} \right)^2 \sigma_T^2} \quad (4)$$

Donde: T y P son la temperatura y presión en cada una de las mediciones,  $M_Q$ ,  $T_0$  y  $P_0$  son la temperatura y la presión de referencia durante la calibración del instrumento y  $\sigma_P$ ,  $\sigma_T$  son las incertidumbres de la presión y la temperatura. La incertidumbre de  $K_{POL}$  es:

$$\sigma_{K_{POL}} = \sqrt{\left( \frac{1}{2M} \right)^2 \sigma_{M+}^2 + \left( \frac{1}{2M} \right)^2 \sigma_{M-}^2} \quad (5)$$

con  $M_+$ ,  $M_-$  y  $M$  las cargas medidas con polarización positiva, negativa y la rutinaria del electrómetro, respectivamente.  $\sigma_{M+}$  y  $\sigma_{M-}$  son las incertidumbres de las cargas medidas con polarización positiva y negativa. La incertidumbre de  $K_S$ :

$$\sigma_{K_5} = \sqrt{\left(\frac{a_1}{M_2} + \frac{2a_2M_1}{M_2^2}\right)^2 \sigma_{M_1}^2 + \left(\frac{-a_1M_1}{M_2^2} - \frac{2a_2M_1^2}{M_2^3}\right)^2 \sigma_{M_2}^2}, \quad (6)$$

Donde:  $a_1$ ,  $a_2$  y  $a_3$  son las constantes asociadas a los haces pulsados y barridos,  $M_1$  y  $M_2$  son las cargas obtenidas para  $\sigma_{M_1}$  y  $\sigma_{M_2}$ , voltajes de polarización  $V_1$  y  $V_2$ , respectivamente.  $\sigma_{M_1}$  y  $\sigma_{M_2}$  son las incertidumbres de las cargas  $M_1$  y  $M_2$ .

Por lo que la incertidumbre de la dosis absorbida será:

$$\left| \frac{\sigma_{D_{W,Q}}}{D_{W,Q}} \right| = \left| \frac{\sigma_M}{M} \right| + \left| \frac{\sigma_{N_{D,W}}}{N_{D,W}} \right| + \left| \frac{\sigma_{K_{T,P}}}{K_{T,P}} \right| + \left| \frac{\sigma_{K_{POL}}}{K_{POL}} \right| + \left| \frac{\sigma_{K_5}}{K_5} \right|, \quad (7)$$

**Conclusiones:** El cálculo de la incertidumbre de la dosis considera la propagación de la incertidumbre de los factores de corrección, así como la incertidumbre de los factores  $N_{D,W,Q_2}$  y  $M$ . Considerar todos los posibles factores en la incertidumbre de la dosis permite realizar un mejor trabajo dosimétrico.

#### Agradecimientos

Al Centro de Cáncer del Centro Médico ABC.

#### Bibliografía

1. International Atomic Energy Agency (2000). Absorbed dose determination in external beam radiotherapy. Vienna, Austria: IAEA.
2. Mitch, M, DeWerd AL, Minniti R, et al. (2009). Treatment of Uncertainties in Radiation Dosimetry. En: Rogers, D.W.O, Cygler, J. (ed.), Clinical Dosimetry Measurements in Radiotherapy (2009 AAPM Summer School) (pp. 723-757). Maryland, Estados Unidos de América: The American Association of Physicists in Medicine.
3. Taylor, JR. (1997). An introduction to error analysis, the study of uncertainties in physical measurements (2ª ed.). Estados Unidos de América: University Science Books.

#### TLC1-4: Protocolo para verificaciones diarias, mensual y anual de un equipo de tomoterapia

U. Reyesa, M. Sosa<sup>a,\*</sup>, H. Vega<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidad de Guanajuato, México.

<sup>b</sup> Universidad Autónoma de Zacatecas, México.

\* Autor para correspondencia: uvaldoreyes@hotmail.com

<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62978>

**Introducción:** La tomoterapia es una técnica novedosa de tratamiento contra el cáncer que permite ajustar el haz de radiación a la forma del tumor y proteger los órganos sanos. En México, actualmente están funcionando cuatro equipos de tomoterapia, pero al ser equipos de nueva tecnología, surge la necesidad de establecer protocolos que permitan unificar los criterios para la elaboración de verificaciones del equipo y así garantizar la calidad de los tratamientos a los pacientes. En el presente trabajo se plantea el procedimiento de un protocolo para realizar verificaciones diarias, mensuales y anuales de un equipo de tomoterapia de una forma confiable y rápida.

**Materiales:** Equipo de tomoterapia de 6MV (figura 1), arreglo plano de detectores de la empresa SunNuclear llamado TomoDose, placa radiocrómica EBT2, placas de agua sólida de diferentes espesores, cámara de ionización A1SL y cámara de ionización A17.

**Métodos:** Para las verificaciones diarias se ha usado TomoDose. Se ha calibrado el equipo a una SAD de 85 cm, campo de 5x40 cm<sup>2</sup>, con tiempo de irradiación de 14 segundos. El sistema TomoDose mide los parámetros de simetría y aplanado del haz de radiación, así mismo se verifica la constancia de dosis. El procedimiento de verificación diaria del equipo se realiza en menos de 5 minutos.

En la verificación mensual se revisan movimientos mecánicos de la mesa, constancia de dosis, calidad del haz de radiación y se verifica la calibración de haz de radiación. Esto se realiza usando las placas de agua sólida y la cámara A1SL. El tiempo estimado para realizar una verificación mensual de parámetros es de 2 horas. Para las verificaciones mecánicas anuales del equipo se usan las placas de agua sólida, placas radiocrómicas EBT2 y cámara A17. Las pruebas anuales a revisar son: alineación del linac en el eje x, alineación del linac en el eje y, planicidad del haz de radiación y alineación del láser. Estas pruebas se realizan sobre una sola película radiocrómica de 35.56x43.18 cm<sup>2</sup>. El tiempo estimado para realizar estas pruebas de 2 horas.

**Resultados:** Para las pruebas diarias con TomoDose se obtienen valores: Constancia de dosis de 194.89 cGy,  $\sigma=1.31\%$ , simetría en el eje x de -0.19%,  $\sigma=0.08\%$ , simetría en el eje y de 1.66%,  $\sigma=0.05\%$ , aplanado en el eje x de 25.71%,  $\sigma=0.05\%$  y aplanado en el eje y de 6.41%,  $\sigma=10.23\%$ .

En las verificaciones mensuales los valores encontrados son constancia de dosis: promedio de 200.90cGy y  $\sigma=2.09\%$ ; calidad del haz de radiación: promedio de 63.14%,  $\sigma=0.02\%$  y calibración del haz de radiación: promedio de 870 cGy/min con  $\sigma=2.89\%$ .

Con respecto a las pruebas anuales, se han obtenido resultados experimentales que están dentro de las tolerancias indicadas por la empresa Accuray para los equipos de TomoTherapy.



Figura 1: Equipo de TomoTerapia HD.

**Conclusiones:** En el presente trabajo se ha mostrado el procedimiento de verificación diaria, mensual y anual para un equipo de tomoterapia. El procedimiento aquí descrito optimiza material y se puede efectuar de manera rápida y confiable.

#### Bibliografía

1. S.D. Thomas, M. Mackenzie and G.B. Fallone, A monte carlo derived TG-51 equivalent calibration for helical tomotherapy, Phys. Med, 2005; 32(5), 1346-1353.

**TLC1-6: Cálculo teórico de la dosis absorbida de <sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub> en pacientes con metástasis ósea derivado de cáncer de próstata resistente a la castración**

A. Astudillo-Velázquez<sup>a,\*</sup>, L. Paredes-Gutiérrez<sup>a</sup>  
<sup>a</sup> Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Toluca, Méx., México  
 \*Autor para correspondencia: armando.astudillo@inin.gov.mx  
 http://hdl.handle.net/20.500.11799/62929

**Introducción:** El cáncer de próstata es reconocido como el tumor maligno más frecuente del varón mayor de 50 años<sup>1</sup>. A pesar de los avances recientes en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, aún persiste una importante necesidad médica insatisfecha de contar con opciones terapéuticas adicionales, en especial para las metástasis óseas. En enero de 2014, COFEPRIS/SSA autorizó la utilización del <sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub> como el primer emisor-α para metástasis ósea derivado de cáncer de próstata resistente a la castración. Los cálculos de dosis absorbida se han visto comprometidos debido a que el <sup>223</sup>Ra tiene un decaimiento múltiple (figura 1), la cual debe ser verificada.

**Materiales y métodos:** La presentación comercial de <sup>223</sup>Ra se presenta como solución inyectable con una concentración de 1000 kBq/ml. Cada vial de 6 ml contiene 6 MBq de <sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub> en la fecha y hora de referencia. Cada mililitro contiene 1000 kBq que corresponden a 0.53 ng de <sup>223</sup>Ra. La ficha técnica indica la forma de obtener el volumen que se habrá de administrar a través de:

$$V_{adm} (ml) = \frac{(Peso\ corporal) \left(50 \frac{kBq}{kg\ peso\ corporal}\right)}{Factor\ de\ decaimiento \times 1000 \frac{kBq}{ml}}$$

A partir de la masa contenida en el volumen administrado, se obtuvo la dosis por partículas-α correspondientes al <sup>223</sup>Ra a partir de la siguiente expresión.

$$\dot{D} = A \times E \times P \times FC \times t$$

Donde:

$$A = actividad \left[ \frac{des}{masa} \right]; E = energía \left[ \frac{MeV}{partícula} \right]; P = probabilidad\ decaimiento \left[ \frac{\%}{des} \right]$$

**Resultados:** A partir de las expresiones anteriores se obtuvo el cálculo de la contribución gamma. Es preciso mencionar que la expresión por contribución gamma es distinta.

$$\dot{D}_{223Ra\gamma} = \left(1886.79 \times 10^3 \frac{des}{s\ ng}\right) \left(0.099 \frac{MeV}{\gamma}\right) \left(0.0158 \frac{\gamma}{des}\right) \left(1.602 \times 10^{19} \frac{Gy}{MeV\ ng}\right) \left(86400 \frac{s}{día}\right) (0.4041) = 1.6512 \times 10^{-11} \frac{Gy}{día}$$

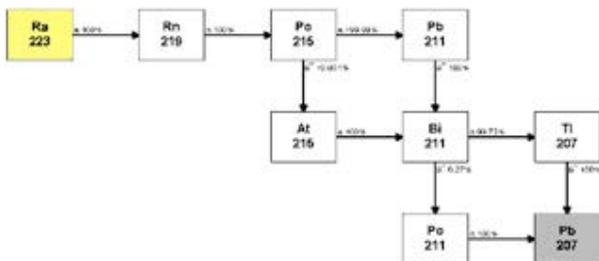


Figura 1: Decaimiento múltiple de <sup>223</sup>Ra

**Conclusiones:** Las contribuciones de toda la progenie del <sup>223</sup>Ra deben ser consideradas con seriedad. A pesar de que las vidas medias a partir del <sup>219</sup>Rn son muy cortas, las energías son considerables que pueden afectar la integridad del paciente.

**Agradecimientos**

Al Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, a través de su Departamento de Metrología de Radiaciones Ionizantes, por el apoyo en la verificación de la metodología.

**TLC1-7: Problemática de la trazabilidad metrológica en las dosis terapéuticas de <sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub> a nivel hospitalario**

L. Paredes-Gutiérrez<sup>a,\*</sup>, A. Astudillo-Velázquez<sup>a</sup>  
<sup>a</sup> Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, México  
 \*Autor para correspondencia: lydia.paredes@inin.gov.mx  
 http://hdl.handle.net/20.500.11799/62980

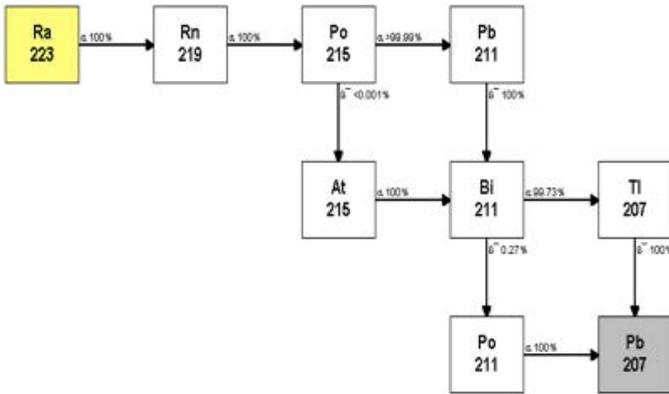
**Introducción:** En enero de 2014, la COFEPRIS/SSA autorizó la utilización del <sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub> como el primer radiofármaco emisor-α, aprobado para humanos como tratamiento de la metástasis ósea por cáncer de próstata resistente a la castración. El <sup>223</sup>Ra tiene un decaimiento múltiple<sup>3</sup> con 30 eventos-α y una vida media de 11.43 días, seguido de una cadena de decaimiento de 7 radisótopos con espectros complejos de emisión α, β-, γ, captura electrónica y conversión interna<sup>3</sup>, con vidas medias entre 36 min a 0.1 ms.

**Objetivo:** Analizar las principales variables que afectan la trazabilidad metrológica de las dosis terapéuticas de <sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub> al medir la actividad gamma con los activímetros utilizados en los hospitales, sin que se tenga un cálculo personalizado de la dosis total absorbida al tejido blanco (hueso) y secundarios.

**Materiales y métodos:** El proveedor recomienda un tratamiento de 6 ampollas terapéuticas vía intravenosa, una aplicación por mes a razón de 50 kBq/kg de peso del paciente. Por ejemplo, para un paciente de 70 kg, corresponde una ampolla con una actividad gamma de 3500 kBq. Asimismo, se revisó el procedimiento recomendado por proveedor del radiofármaco y la metodología para calibrar los activímetros y se identificaron los problemas metrológicos al medir la actividad gamma del Ra-223, sin considerar la cadena de decaimiento de 7 radisótopos con espectros complejos y vidas medias cortas (figura. 1).

**Resultados:** Los activímetros no son equipos adecuados para medir con precisión actividad gamma de radisótopos con espectros complejos de emisión y vidas medias cortas. En México estos equipos no son calibrados para este radisótopo. Se determinaron variaciones de la incertidumbre de las medidas de las muestras entre el 30 al 50% a mayor tiempo de decaimiento del <sup>223</sup>Ra y la presencia de toda la cadena de decaimiento. Es necesario completar la medición con espectrometría alfa para evaluar la dosis total absorbida en hueso por emisores-α; partícula que aporta la mayor energía depositada/unidad de longitud al órgano blanco (hueso), con el objetivo de personalizar las dosis total absorbida al paciente.

Figura 1. Decaimiento múltiple del <sup>223</sup>Ra.



**Conclusiones:** El uso del  $^{223}\text{Ra}$  para pacientes de metástasis está sugerido, sin embargo, es necesario precisar la dosis total absorbida ( $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ ) a hueso y órganos secundarios con menor incertidumbre. Es necesario contar con sistemas de espectrometría alfa para tener dosis personalizadas y mejorar la trazabilidad metrológica de la medición, así como la seguridad radiológica del paciente y del personal médico, previendo posibles problemas de contaminación superficial durante la preparación de las dosis.

**Agradecimientos.** A la M.C. Olga Celia García-Díaz, Responsable del Laboratorio de Patrones Radiactivos del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares por su apoyo sobre activímetros.

**TLC1-9: Atenuación del haz de radiación al interactuar con la mesa de tratamiento de un acelerador lineal varian IX con el gantry posicionado a 180°**

A. Torres-Calderón<sup>a</sup>, E. A. Robledo-Rodríguez<sup>b,\*</sup>, S. O. Ángeles-Zaragoza<sup>a</sup>, M. Gutiérrez-de la Barrera<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Física Médica, Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, México  
<sup>b</sup> Servicio de Radioterapia, Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, México  
<sup>c</sup> División de Investigación en Salud, Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, México  
 \* Autor para correspondencia: robledo\_rt\_imss@hotmail.com.

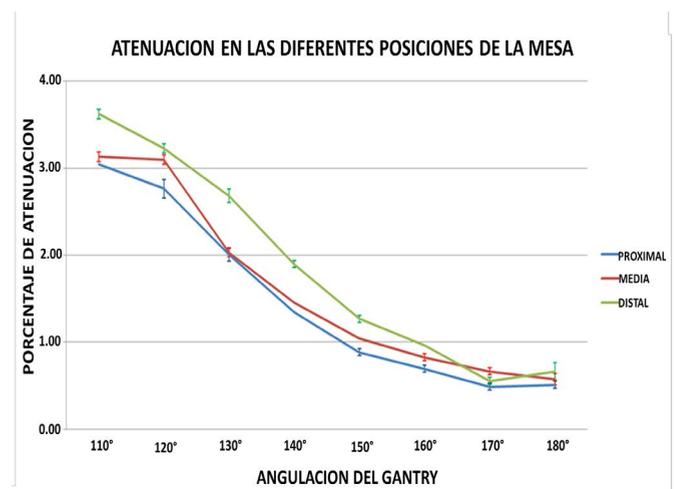
<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62982>

**Introducción:** En el Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI, asisten aproximadamente 370 pacientes por día, de los cuales aproximadamente un 70% incluyen un campo de tratamiento con el gantry posicionado a 180°. Con el gantry en esta posición, la mesa de tratamiento se interpone en el trayecto entre el haz de radiación y el paciente, por lo cual es necesario conocer un valor cuantitativo de la atenuación que la mesa produce. Por lo que en este trabajo, se determinó el porcentaje de atenuación del haz de radiación al interactuar con la mesa de tratamiento.

**Materiales y métodos:** Sobre una mesa de tratamiento de un acelerador lineal varian IX fabricada con fibra de carbono, se agregaron primero 5 cm de agua sólida, encima de éste se instaló la placa que contiene el hueco para ubicar la cámara de ionización, y sobre ésta se colocaron otros 5 cm de agua

sólida. Se realizaron tres disparos con energía de 6 MeV, de 100 Unidades Monitor (UM). Comenzando con el gantry posicionado a 0° y realizando este mismo procedimiento, agregándole 10° de rotación al gantry, hasta llegar a 180°. Repitiendo el procedimiento antes descrito dividiendo la mesa en tres partes (proximal, media y distal) debido a su diferencia de espesor y registrando las mediciones.

**Resultados:** El porcentaje de atenuación que produce la mesa de tratamiento a 180° es de 0.51% en la parte proximal al gantry, de 0.58% en la parte media y de 0.67% en la parte distal. Estos valores demuestran que la interacción de la radiación con la mesa de tratamiento y el gantry posicionado a 180° puede ser despreciable. Sin embargo, los resultados demuestran que se produce una atenuación mayor cuando el gantry está posicionado a una angulación de 110° con un porcentaje de atenuación de 3.04% en la parte proximal de la mesa, 3.13% en la parte media y 3.62% en la parte distal.



**Figura 1:** Porcentajes de atenuación producidos por las diferentes partes de la mesa y en las distintas angulaciones del gantry en donde interfiere la mesa.

**Conclusiones:** Aun cuando la mesa de tratamiento está fabricada de fibra de carbono, que es un material de baja densidad, puede producir una atenuación a la dosis de radiación, dependiendo la angulación en que la atraviesa el haz, demostrando que es importante conocer los valores de porcentaje de atenuación para la optimización de los tratamientos.

**Agradecimientos**  
 Se agradece a los servicios de Radioterapia y Física Médica del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI por su participación.

**TLC1-10: Desarrollo de un algoritmo de cuantificación de actividad de <sup>99m</sup>Tc a partir de imágenes ópticas en un modelo murino**

L.G. Cornejo-Aragón<sup>a,\*</sup>, G. Ferro-Flores<sup>b</sup>, C.L. Santos-Cuevas<sup>b</sup>, I. Chairez-Oria<sup>c</sup>

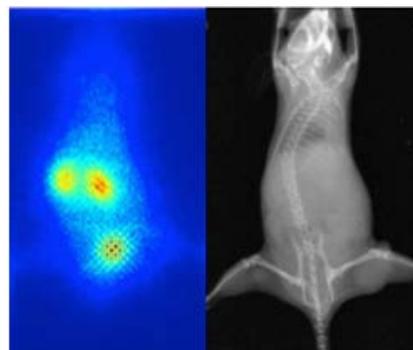
<sup>a</sup> Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México  
<sup>b</sup> Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Ocoyoacac, México  
<sup>c</sup> Instituto Politécnico Nacional (UPIBI), México  
 \*Autor para correspondencia: lgrindelia@hotmail.com  
<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62937>

**Introducción:** Los complejos <sup>99m</sup>Tc-BN y <sup>99m</sup>Tc-RGD<sub>2</sub> son radiofármacos que tienen reconocimiento específico al GRPR y a las integrinas α(v)β(3) y α(v)β(5) respectivamente, que se encuentran sobreexpresados en células de cáncer de mama<sup>1,2</sup>. Los avances tecnológicos han permitido desarrollar sistemas multimodales de adquisición de imagen in vivo, como el Xtreme (Bruker), que cuenta con una pantalla fosforescente ultra uniforme y delgada para la adquisición de imágenes ópticas, una pantalla para la adquisición de imágenes por Rayos X y una cámara CCD<sup>3,4</sup>. El objetivo de este estudio fue obtener el modelo biocinético del complejo <sup>99m</sup>Tc-BN/<sup>99m</sup>Tc-RGD en murinos por medio del desarrollo de un algoritmo para cuantificar actividad a partir de imágenes adquiridas con el sistema de imagen preclínico multimodal Xtreme (Bruker).

**Materiales y métodos:** El complejo <sup>99m</sup>Tc-BN/<sup>99m</sup>Tc-RGD fue inyectado por la vena cuadal a tres ratones atómicos con tumores inducidos de cáncer de mama (línea celular T47D). Por medio del sistema de imagen preclínico multimodal Xtreme se adquirieron imágenes radioisotópicas y de rayos X, en posición supina, a diferentes tiempos (5, 10, 15, 20 y 120 min).

Empleando el Image Toolbox de MATLAB las imágenes se seccionaron en cinco imágenes independientes correspondientes a las áreas del corazón, riñones, vejiga y tumor, la intensidad de cada imagen fue cuantificada en cuentas por pixel y se corrigieron por fondo, atenuación y dispersión de la radiación por medio de factores previamente calculados. Se ajustó una función a la gráfica de actividad vs tiempo para obtener los modelos biocinéticos y con ello calcular el número de desintegraciones y actividad acumulada. La dosis absorbida se calculó siguiendo la metodología MIRD.

**Resultados:** Se desarrolló un algoritmo de cuantificación de actividad a partir de las imágenes obtenidas con el sistema Xtreme que corrigió por dispersión, atenuación y fondo de la radiación. Las dosis absorbidas calculadas a partir de los datos obtenidos con el algoritmo desarrollado, en corazón, riñones, vejiga y tumor fueron de 0.19x10<sup>-6</sup>, 2.11x10<sup>-5</sup>, 2.85x10<sup>-5</sup> y 1.09x10<sup>-5</sup> mGy/MBq, respectivamente. Se realizó un estudio de comparación de dosis absorbida en riñones, contra los datos reportados de un estudio biocinético con la misma formulación, a partir de imágenes adquiridas por un sistema micro-SPECT/CT (Albira), no hubo diferencia estadísticamente significativa (p>0.05).



**Figura 1:** A la izquierda imagen óptica, a la derecha imagen de RX.

**Conclusiones:** Es posible cuantificar actividad, a partir de imágenes adquiridas con el sistema de imagen preclínico Xtreme, y un algoritmo de análisis y procesamiento de imágenes, y obtener resultado comparables a los obtenidos por técnicas tradicionales como lo es el micro-SPECT/CT.

**Agradecimientos**  
 Al Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (Proyecto ININ AS-504).

**Bibliografía**

1. Z Ortiz, C.L. Santos. Kit preparation and biokinetics in women of <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-E-[c(RGDfK)]<sub>2</sub> for breast cancer imaging. *Nuc Med Com.* 2014; 35, 423-432.
2. C.L. Santos, G. Ferro. Targeted imaging of gastrin-releasing peptide receptors with <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-[Lys3]-bombesin: biokinetics and dosimetry in women. *Nucl Med Commun.* 2008; 29(8), 741-747.
3. F. Kiessling and B.J. Pichler, *Small Animal Imaging.* (Springer, 2011).
4. Trinidad MB. Biocinética de la formulación de <sup>99m</sup>Tc-BN mejorada con <sup>99m</sup>Tc-RGD2 en un modelo murino a partir de imágenes de micro-SPECT-CT. IPN, UPIBI, 2014.

**TLC1-11: Análisis de la dosis glandular media (DGM) y dosis a tiroides (DTHY) en la mastografía**

M. González-Alcudia<sup>a,\*</sup>, M. Gomez-Zepeda<sup>b</sup>, Norma V. García-Castellanos<sup>a</sup>, P. Dávila-Mendoza<sup>a</sup>

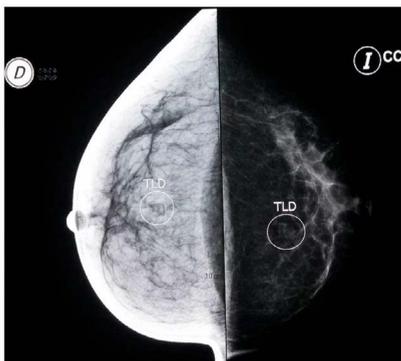
<sup>a</sup> UNEME-DEDICAM de Cd. Victoria, Tamaulipas, México  
<sup>b</sup> Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, México  
 \* Autor para correspondencia: biomedica.sst@gmail.com, michelgonzalezalcudia@gmail.com  
<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62986>

**Introducción:** La mastografía analógica es una imagen por rayos X de las glándulas mamarias, cuyo objetivo principal es detectar el cáncer de mama. De acuerdo con Sechopoulos et al.<sup>1</sup> se ha determinado que no hay un riesgo de cáncer de tiroides al realizarse la mastografía. Sin embargo, los nódulos tiroideos en las mujeres tienen una prevalencia de 67% y han sido una de las preocupaciones, en cuanto a la seguridad al realizarse la mastografía. Por ello, el objetivo del presente trabajo es

determinar el riesgo radiológico. Al comparar la dosis glandular media (DGM), con la dosis en tiroides (DThy) de las mujeres que se realizan la mastografía para la detección de cáncer de mama en las proyecciones: cráneo caudal (CC) y medio lateral oblicua (MLO).

**Materiales y métodos:** Estudio cuantitativo de corte transversal, con una muestra de 200 mujeres que asistieron a la UNEME-DEDICAM de Cd. Victoria, a realizarse la mastografía en un equipo analógico marca: Giotto-IMS, que cumple con los criterios de control de calidad (QC) que establece la NOM-229-SSA-2002. Las tolerancias de las pruebas de QC son numéricas, funcionales y de reproducibilidad al método descrito por American College Radiology (ACR)<sup>2</sup>. Las mediciones de DThy fueron con dosímetros TLD, cuya lectura se realizó en un lector marca Harshaw 3500. La dosis fue evaluada comparando las lecturas TLD obtenidas con una ecuación de calibración<sup>3</sup> previamente obtenida. La obtención de DGM<sup>4-5</sup>, se hace usando el protocolo: *European protocols for mammographic dosimetry*. Empleando una cámara plano paralela (Standard Imaging, Modelo: A600) calibrada por un haz de radiación de UW23-Mo (HVL=0.279 mm Al) y un electrómetro (Standard Imaging, Modelo: MAX-4000). El presente trabajo se efectuó tomando en cuenta las recomendaciones por la declaración de Helsinki para estudios biomédicos y los criterios establecidos por la SSA.

**Resultados:** Los valores obtenidos de dosis con TLD para la tiroides fueron en DThy-CC= 0.06 mGy y DThy-MLO =0.08 mGy. Además, la DGM se obtuvo determinando: el kerma en aire en la superficie sin retrodispersión (ESAK) en paciente mediante TLD, y aplicando los factores reportados por Dance et al.<sup>4</sup> para un porcentaje de glandularidad de 50%, obteniéndose para la DGM-CC =1.07 ± 0.53 mGy y DGM-MLO =1.85 ± 0.75 mGy. Conviene señalar que las dosis presentadas corresponden a una mastografía, y deben considerarse como cotas mínimas, ya que se han estimado sin tener en cuenta la contribución de otros estudios realizados con rayos X.



**Figura 1:** Posicionamiento de TLD en proyección CC para determinar el ESAK en paciente.

**Conclusiones:** Se ha encontrado que la dosis estimada en DThy-CC y DThy-MLO<sup>6</sup>, son similares a los obtenidos en otros estudios<sup>1</sup> y reflejan una impartición de radiación no significativa a las pacientes. Por otro lado, la DGM-CC<sup>6</sup> se encuentra por debajo del valor de referencia del ACR (3 mGy) y del DSE (10mGy) establecido por la Comunidad Europea.

**Agradecimientos**

CNEGSR, UNEME-DEDICAM.

**Bibliografía**

1. Sechopoulos I. Hendrick RE. AJR Am J Roent-genol. 2012; 198(3), 705-707.
2. American College Radiology (ACR). Committee on Quality Assurance in Mammography. (ACR, Wash-ington, D.C), 1999.
3. S. W. McKeever, et al. Thermoluminescence Do-simetry Materials: Properties and Uses. Nuclear Technology Publishing, Ashford, Inglaterra (1995).
4. Dance D.R., Young, K.C., van Engen, R.E, Phys. Med. Biol. 2009; 54(14), 4361-4372.
5. European Commission (EC), 4<sup>th</sup> (edn). Official Pub-lications of the European Communities, Luxem-bourg (2006).
6. M. González-Alcudia, M. Meléndez-Lira, P. Dávila-Mendoza, Proceedings of XV ISSSD 2015.

**TLC2-1: Modelo para el cálculo de densidad ósea a partir de la matriz generada por imagen de rayos X**

J. Perez-Honorato<sup>a,b,\*</sup>, E. Torres-García<sup>b</sup>, R. Oros-Pantoja<sup>b</sup>, G. Ferro-Flores<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ingeniería Mecatrónica-Universidad Politécnica del Valle de Toluca, México

<sup>b</sup> Facultad de Medicina-Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México

<sup>c</sup> Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, México.

\* Autor para correspondencia: jonathanperez honorato@yahoo.com.mx

<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62927>

**Introducción:** En la actualidad existen varios métodos para determinar la densidad ósea, la cual se define como la masa en relación con el volumen de la estructura ósea. Se ha demostrado que ésta es el factor predictivo más fuerte de riesgos de fractura, ya que sirve para el diagnóstico de algunas enfermedades como la osteoporosis. El presente trabajo propone un método complementario para determinar la densidad ósea con base en el coeficiente de atenuación de las regiones de interés y ayudar a un mejor diagnóstico clínico.

**Materiales y métodos:** Partiendo de una radiografía digital en formato DICOM, se obtiene una matriz de nxm por medio del MATLAB, en donde cada entrada de la matriz contiene los valores de Hounsfield que están relacionados con el coeficiente de atenuación.

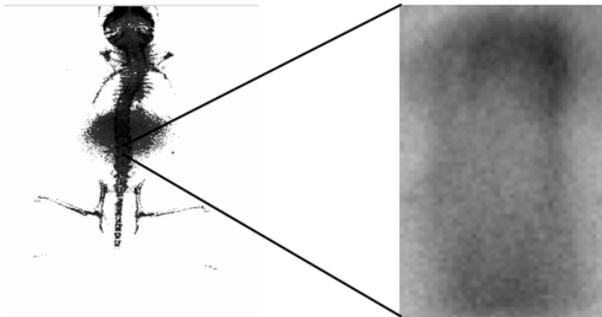
Partiendo de este principio con imágenes en formato DICOM, sabiendo que al ser de 16 bit generan una escala de color en escala de gris de 0 a 65535 y 4194304 pixeles o valores en la matriz, se realizó un programa que recorta el esqueleto y elimina el fondo de la imagen, permitiendo visualizar únicamente los valores que se dan en la estructura ósea y generando una relación entre esta escala y la Hounsfield.

Se indujo osteoporosis por ooforectomía en ratonas CD1, obteniendo imágenes radiográficas de las cuales se comparó la densidad ósea entre ratonas control y con osteoporosis experimental.

**Resultados:** Analizando las imágenes de las ratonas, separando solo una de las vértebras (figura 1), se encontró que había una pérdida aproximadamente de un 14% entre los datos de control y los de osteoporosis experimental.

Se determinó y se igualaron las escalas de colores, según la escala de gris y la escala Hounsfield.

La imagen reconstruida a partir de la escala Hounsfield se muestra en la figura 1.



**Figura 1:** Reconstrucción de la imagen dejando solo el esqueleto, separando la vértebra a analizar.

**Conclusiones:** Se determinó que el uso de este método es satisfactorio. Se podrá utilizar este método para apoyar al diagnóstico clínico y hacerlo más certero y eficaz.

**Agradecimientos**

Al CONACYT por su apoyo a través de la DFM-SMF para la inscripción al IV congreso de la FMOFM.

**TLC2-4: Una formulación liofilizada para la preparación de Lys<sup>27</sup>(<sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC)-Exendin(9-39)/<sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TYR<sup>3</sup>-Octreótido para detectar insulinomas benignos y malignos**

V. Medina-García<sup>a,b</sup>, B. Ocampo-García<sup>a,\*</sup>, G. Ferro Flores<sup>a</sup>, C. Santos-Cuevas<sup>a</sup>, L. Aranda-Lara<sup>a,b</sup>, R. García-Becerra<sup>c</sup>, D. Ordaz-Rosado<sup>c</sup>, L. Melendez-Alafort<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, México  
<sup>b</sup> Universidad Autónoma del Estado de México, México  
<sup>c</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México  
<sup>d</sup> Universidad de Padua, Italia.

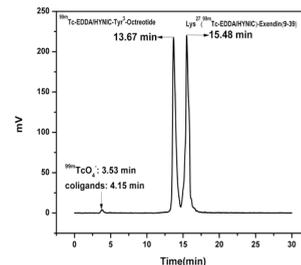
\*Autor para correspondencia: blanca.ocampo@inin.gob.mx  
<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62999>

**Introducción:** Los insulinomas son tumores pequeños con síntomas severos de hiperinsulinemia que pueden resultar en daños cerebrales permanentes si no se tratan de manera temprana. Son muy difíciles de detectar por métodos convencionales. El tratamiento de elección es la cirugía, por lo que es necesaria su adecuada localización preoperatoria. Aproximadamente 90% de los insulinomas son benignos y sobre-expresan receptores del péptido tipo 1 análogo del glucagón (GLP-1R) y bajos niveles de receptores de somatostatina (SSTR). El 3.6% de insulinomas son

malignos y sobre-expresan únicamente GLP-1R y el 7.3% son insulinomas malignos que sobre-expresan SSTR. El radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-[Tyr<sup>3</sup>]-Octreótido ha demostrado alta sensibilidad para detectar SST2R, mientras que el Exendin(9-39) presenta alta afinidad por el GLP-1R. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue preparar y evaluar una formulación farmacéutica liofilizada para la preparación de Lys<sup>27</sup>(<sup>99m</sup>Tc-HYNIC)-Exendin(9-39)/<sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Octreótido para detectar de manera simultánea GLP-1R y SSTR.

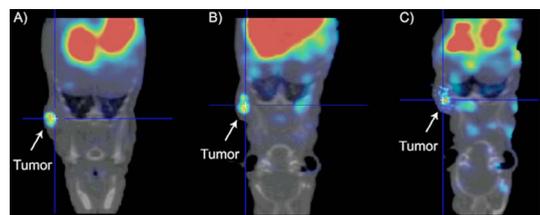
**Materiales y métodos:** Se preparó una formulación farmacéutica liofilizada. La pureza radioquímica (PR) se evaluó por HPLC, así como la unión específica de la formulación a GLP-1R y SST2R presentes en células AR42J y RINm5f. Por estudios de competencia se evaluó la afinidad de la formulación a los receptores GLP-1 y SST. Los estudios de biodistribución se realizaron en ratones atímicos con tumores inducidos AR42J. Los estudios de imagen se realizaron por micro-SPECT/CT (3h post-inyección).

**Resultados:** La pureza radioquímica de la formulación fue de 97.8 ± 1.2% con alta estabilidad en un tiempo de 24 h (97.6±0.3%) (figura 1). La especificidad se confirmó por el estudio en células AR42J y RINm5f con receptores bloqueados, donde un exceso de ligante sin marcar redujo la captación de Lys<sup>27</sup>(<sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC)-Exendin(9-39) en un 76 % en células AR42J y un 45 % en células RINm5f. Los ensayos de afinidad a las proteínas GLP-1R y SSTR indican que Lys<sup>27</sup>(<sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC)-Exendin(9-39) y <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-Octreótido se unen específicamente y mantienen su afinidad después del radiomarcado, presentando valores de IC<sub>50</sub> de 3.51±0.67 nM y 1.39±0.38 nM respectivamente.



**Figura 1.** Estabilidad radioquímica de la formulación Lys<sup>27</sup>(<sup>99m</sup>Tc-HYNIC)-Exendin(9-39)/<sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Octreótido

Las imágenes micro-SPECT/CT de Lys<sup>27</sup>(<sup>99m</sup>Tc-HYNIC)-Exendin(9-39)/<sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-Octreótido muestran captación en riñones y moderada captación en el hígado (Figura 2C). El <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-Octreótido muestra excreción hepatobiliar (Figura 2B) y el radiofármaco Lys<sup>27</sup>(<sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC)-Exendin(9-39) presenta excreción renal (Figura 2A). Los tumores muestran alta captación comparada con los tejidos circundantes, esto lo hace importante para detectar lesiones *in vivo*.



**Figura 2:** Imágenes Micro-SPECT/CT de ratones atímicos con tumores inducidos por células AR42J 3h después de la administración intravenosa A)  $Lys^{27/99mTc}$ -HYNIC)-Exendin(9-39), B)  $^{99mTc}$ -HYNIC-Octreótido y C)  $Lys^{27/99mTc}$ -HYNIC)-Exendin(9-39)/ $^{99mTc}$ -HYNIC-Octreótido.

**Conclusiones:** La formulación liofilizada de  $Lys^{27}$ -Exendin (9-39)/ $Tyr^3$ -Octreótido puede ser radiomarcada con  $^{99mTc}$  y mostró alta estabilidad en suero humano y afinidad por los receptores GLP-1 y SST2. El radiofármaco  $^{99mTc}$ -[Exendin(9-39)/ $Tyr^3$ -Octreótido] mostró propiedades adecuadas para ser utilizado en imagen molecular de tumores con receptores GRP-1R/SSTR.

**Agradecimientos**

CONACYT-PDCPN-2013-216051 y Becas para las Mujeres en la Ciencia L’Oreal-UNESCO-AMC 2014.

**TLC2-5: Curso temporal de la expresión de proteínas antioxidantes, TRX1 y NRF2, inducidas por la exposición a rayos X en un modelo murino**

I.E. Salas-L.<sup>a,\*</sup>, M.E. Gonsebattb

<sup>a</sup> Instituto de Física-UNAM, México

<sup>b</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas-UNAM, México

\* Autor para correspondencia: yvonne\_sl@hotmail.com

<http://hdl.handle.net/20.500.11799/63005>

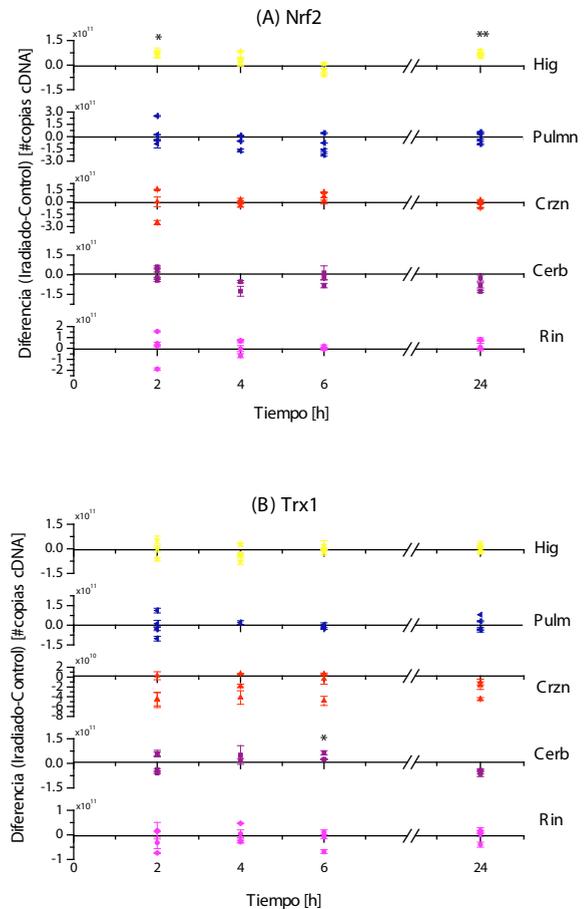
**Introducción:** Se diseñó un modelo murino de irradiación a cuerpo entero con rayos X (RX), para estudiar el curso temporal de la expresión de mRNA de Nrf2 y de Trx1, dos proteínas que participan en la respuesta antioxidante, en distintos órganos con diferente radiosensibilidad.

**Materiales y métodos:** Ratones Blab/C de 5 a 7 semanas de edad, sedados, fueron irradiados a cuerpo entero con un haz de RX de 160 kV (filtros adicionales de 5.2324 mm de Al y 0.25 mm de Cu) hasta impartir una dosis de  $0.538 \pm 0.002$  Gy en la superficie de entrada del haz, a una tasa de kerma en aire de  $1.683 \times 10^{-3} \pm 6.522 \times 10^{-6}$  ( $k=1$ ) Gy/s. A las 2, 4, 6 y 24 h posteriores a la irradiación fueron sacrificados. En cada tiempo se contó con controles no irradiados. El experimento fue repetido cuatro veces. Se recolectaron cerebro, corazón, pulmones, hígado y riñones de los cuales se aisló RNA celular usando Trizol® Reagent. Las muestras fueron sometidas a qPCR para cuantificar el número de moléculas de cDNA correspondientes a Nrf2 y Trx1. SYBR Green fue utilizado como especie química fluorescente en la técnica qPCR. Se calculó la diferencia en el número de copias de cDNA en los órganos de ratones irradiados y controles con el fin de observar el efecto de la dosis de radiación ionizante (RI).

**Resultados:** La figura 1 muestra el curso temporal obtenido del cambio en la expresión de mRNA de (A) Nrf2 y (B) Trx causado por la dosis de RI. En el caso de Nrf2, sólo en el hígado a las 2 y 24 h se observó un aumento significativo. Para Trx1, en cerebro a las 2h, también se encontró un cambio significativo.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos en nuestro modelo sugieren que el estrés oxidante causado por la dosis impartida y tipo de RI, fueron bien manejados celularmente o que la respuesta ocurre antes de las horas estudiadas en pulmón, corazón y riñón, y recién comienza a las 2 h en hígado con Nrf2, ya que se conoce

que el factor de transcripción Nrf2 modula la expresión de Trx1, entre otras.



**Figura 1:** Curso temporal de la diferencia del número de copias de cDNA de (A) Nrf2 y (B) Trx1, de ratones irradiados y no irradiados (control), en diferentes órganos: Cerebro (Cerb), corazón (Crzn), pulmón (Pulm), hígado (Hig) y riñón (Rin). Se indica el nivel de significancia como \* para  $p < 0.1$  y \*\* para  $p < 0.05$ .

**Agradecimientos**

Dra. G. Massillon, Dr. J. Limón, CONACyT.

**TLC2-6: Determinación de cambios en la actividad simpática en ratas espontáneamente hipertensas (SHR)**

L. A. Martínez-Zaldivar<sup>a,\*</sup>, M. A. Morales-Mendoza<sup>a</sup>, F. Cifuentes<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, México  
 \* Autor para correspondencia: lamz07@iibiomedcias.unam.mx  
<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62925>

**Introducción:** El Sistema Nervioso Simpático (SNS) regula varias funciones esenciales y está implicado en la fisiopatología de la Hipertensión Arterial (HTA).

La HTA es un problema de primera importancia en México, ya que 1 de cada 3 mexicanos padecen esta patología. A lo largo del tiempo provoca severas consecuencias como deficiencia renal, infarto del miocardio y eventos cerebrovasculares.

Se ha descrito que existe una relación entre el aumento en la actividad simpática y la HTA. Una mayor activación del SNS favorece el desarrollo de la HTA y daño a órganos blanco como el corazón, el sistema vascular, entre otros.

Para evaluar la actividad simpática y determinar si sus alteraciones se correlacionan con la HTA, decidimos analizar los cambios que subyacen en diferentes formas de plasticidad sináptica como es la Potenciación a Largo Plazo (LTP) en condiciones control y de hipertensión. La LTP es un fenómeno de plasticidad sináptica descrito tanto en Sistema Nervioso Central (SNC) como en Sistema Nervioso Simpático (SNS), particularmente en los ganglios simpáticos, se define como un aumento en la eficacia de la transmisión sináptica, que permanece durante minutos u horas.

El modelo experimental que seleccionamos para estudiar la HTA es el de la rata espontáneamente hipertensa (SHR). La rata SHR ha sido el modelo animal mas estudiado para la HTA humana.

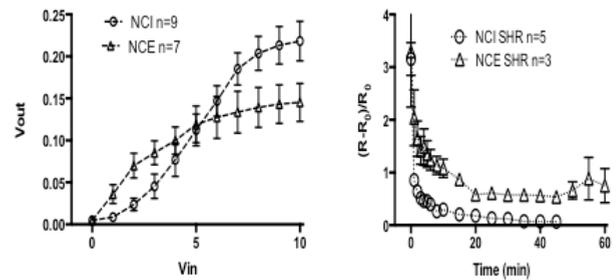
En un trabajo que relaciona la expresión de la LTP ganglionar y la HTA, se encontró que mientras que en ganglios de ratas SHR que ya muestran de manera constante HTA la LTP no se expresa y en ganglios de ratas WKY si se expresa la LTP. Dichos resultados apoyan la posible relación entre el desarrollo de la HTA y la expresión de la LTP en los ganglios simpáticos. Con el propósito de determinar los cambios de la actividad simpática en ratas espontáneamente hipertensas (SHR), se estudiará la expresión y modulación de la LTP en el ganglio cervical superior de ratas SHR. El conocer cómo es la expresión y modulación de la actividad simpática en las ratas SHR nos permite conocer la participación del SNS en la HTA.

**Materiales y Métodos:** Se emplea el ganglio cervical superior (gcs) aislado de ratas macho SHR y WKY, de tres edades diferentes, 10, 14 y 18 semanas de vida. Después de anestesiarse (xilacina y ketamina) se extraerá el gcs. Se transfiere a una cámara de registro de 1 ml con una solución de Krebs. El ganglio se mantiene a una temperatura de 24°C a 25°C, con oxigenación continua (95% O<sub>2</sub> y 5% CO<sub>2</sub>). Se estimula y registra a través de electrodos de succión colocados en los nervios preganglionar y postganglionar respectivamente. Se inicia con estimulación basal con pulsos cuadrados de 100 ms y 0.2Hz, con amplitud supramáxima (0-10 voltios), los cuales producen potenciales de acción compuestos (CAP). Esta estimulación basal se mantiene durante el tiempo necesario (20 a 40 min) hasta tener registros constantes. Después se agrega hexametonio 20mM a la solución de baño para bloquear en forma parcial la transmisión sináptica nicotínica (hasta llegar al 30% de la respuesta basal). La estimulación se cambia por un tren de estímulos de alta

frecuencia (40Hz por 3 seg.) que se sabe induce la LTP. Al término del tren se restablece (a los 5 seg.) la estimulación basal de 0.2Hz y los CAPs se registran por 60 a 90 min.

**Resultados:**

Transmisión basal en SHR. LTPg en SHR



**Conclusiones:**

Se demostró que la actividad basal del SNS en SHR es mayor que en las ratas WKY.

Se ha corroborado que la expresión de la LTP en ratas SHR con HTA e inexistente.

Actualmente se trabaja con farmacología (GABA) para estudiar los cambios en la LTP de la rata SHR y sus diferencias con la rata WKY.

**TLC2-7: Sinapsis glutamatérgicas, análisis de factores que propician neurotoxicidad y enfermedades psicológicas**

O. I. Torres-Mena<sup>a,\*</sup>, R. Zamorano-Ulloa<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Física, ESFM-IPN, México  
 \* Autor para correspondencia: oscar\_qks@hotmail.com  
<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62963>

**Introducción:** Las sinapsis glutamatérgicas (S-Glu) son las excitadoras universales del cerebro. De ellas depende una actividad intensa y/o orquestada de varias redes neuronales. Cuando la difusión de glutamato (D-Glu) se ve perturbada, esta actividad neuronal puede alterarse y dar paso a alguna patología (Alzheimer, epilepsia, etc.). Nos interesa construir un modelo simple de cómo pueden, físicamente, alterarse estas sinapsis (S), con respecto al flujo del neurotransmisor Glu. Se modela una sinapsis S-Glu como un cilindro uniforme de radio c y altura 50 nm. Las distintas condiciones biológicas que operan en una S-Glu se traducen a condiciones físicas y geométricas con parámetros cuantitativos concretos.

**Materiales y métodos:** Para conocer el tiempo típico (τ), en el que se da la comunicación sináptica para el Glu se requiere el "coeficiente de difusión efectivo" (D), que fue tomado de reportes experimentales. Se modeló una difusión homogénea e isotrópica ( $V^2 u=D$ ) en coordenadas cilíndricas. De manera importante: la solución matemática de la concentración espacial-temporal de Glu, es obtenible por el método de separación de variables (MSV). Este tratamiento permitió un análisis quirúrgico de la evolución temporal de Glu sin alterar la parte espacial. Como solución radial se encuentra  $J_0$  (función Bessel de primer tipo de orden

0), temporalmente una exponencial negativa y axialmente las funciones hiperbólicas. Se analizan dos de los muchos factores que controlan el fenómeno de difusión, el coeficiente de difusión D y el factor  $k=ri/c$  donde  $r_i$  es la i-ésima raíz de  $J_0$ , se toman los demás como invariantes.

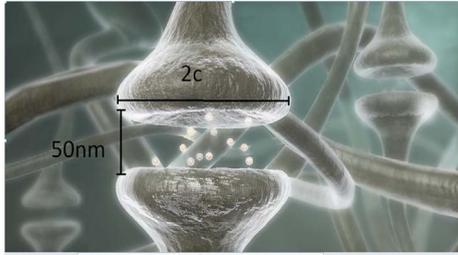


Figura 1: Sinapsis modelada para el análisis de los parámetros.

Resultados: Así, la concentración G resultante es

$$G = \sum_i J_0 \left( \frac{r_i}{c} \right) (B(f_{em} + f_{tox}) \sinh(kz_i z) + E(f_r + f_{tox}) \cosh(kz_i z)) e^{-\left( (1.89/mm)^2 / D \right) t}$$

Con  $k^2_{zi}=k^2-(1.89/mm)^2$ . B y E constantes, B depende de un factor de emisión  $f_{em}$  (número de vesículas funcionales, distribución, etc,  $f_{em}=1$ :normal), E depende de un factor de recepción  $f_r$ , (número de receptores, R-Glu, funcionalidad, disponibilidad, etc.  $f_r=1$ : normal) y ambos (A y B) de  $f_{tox}$  (limpieza postsinapsis  $f_{tox}=0$ :normal). Todos los f varían en el intervalo [0,1]. D controla  $\tau=D/k^2$ . Hacemos variar el factor D y vemos cómo varía el tiempo de relajación para un  $k=1.89/mm$  fijo. Esto no modifica el comportamiento en las demás variables.

Tabla 1: D vs  $\tau$ .

D[ms/ $\mu m^2$ ]	$\tau$ [ms]
2.17	1.21
2.877	1.605
3.585	2
4.295	2.396
5	2.79

El cambio en D es capaz de provocar fuertes alteraciones temporales en la comunicación neuronal, pues hace variar a  $\tau$  hasta en un 130%. Glu, entonces, puede llegar tarde o demasiado rápido a su cita con los receptores, perdiendo o ganando sincronía (relojes de Huygens). Este desbalance temporal puede causar neurotoxicidad; una sincronía mayor en la actividad de diferentes redes puede llevar a epilepsias, etc. El valor D representa todas sus dependencias como la concentración inicial en la membrana presináptica, la tortuosidad del medio sináptico, la distribución de los receptores en la membrana postsináptica, incluso fuera de ella.

Conclusiones: El modelo y los distintos valores de D y k ayudan a entender cómo el tiempo de comunicación,  $\tau$  varía durante la difusión de Glu. De esta manera, la comunicación neuronal puede ser alterada considerablemente y generar neuropatías. Restablecer valores adecuados de D puede ser un enfoque para futuros tratamientos médicos que mejoren la salud psicológica-neuronal del individuo. Aquí se muestra cómo un modelo Físico-Matemático (MSV) contribuye a entender cómo un flujo alterado

de Glu repercute en la comunicación neuronal y a nivel macro afectar salud cerebral.

Agradecimientos

Se agradece el apoyo al CONACYT a través de la División de Física Médica, Sociedad Mexicana de Física para la inscripción al IV Congreso Nacional de Física Médica.

TLC2-9: Análisis de imágenes 2D para la optimización de endoprótesis con carburo de silicio biomórfico

J. M. de D. Coronado-Rodríguez<sup>a</sup>, A. Salguero-Andrade<sup>a,\*</sup>, M. A. García-Ramírez<sup>a</sup>, R. Selvas-Aguilar<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Ingeniería Mecánica y Eléctrica, Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza Nuevo León

<sup>b</sup> Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, Universidad Autónoma de Nuevo León, México

\* Autor para correspondencia: adrian\_exo1821@hotmail.com

http://hdl.handle.net/20.500.11799/62935

Introducción: En el presente trabajo se muestra un análisis de diferentes estructuras óseas que se obtuvieron por imágenes de tomografías en dos dimensiones o “planas”, de las cuales se reconstruyen para obtener una visualización para el diagnóstico médico y el desarrollo de endoprótesis con materiales biocompatibles.

Materiales y métodos: Los estudios realizados sobre las imágenes 2D se obtuvo de tomografías computarizadas, con ellas se generó imágenes 3D mediante el programa Mimics® que utiliza la escala de Hounsfield, la cual es una escala cuantitativa de las diferentes radiodensidades de los tejidos del cuerpo.

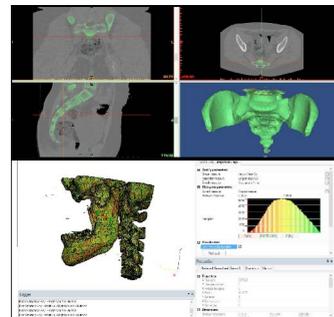


Figura 1: En la parte superior se muestra las tomografías del coxis en el programa Mimics, en la parte inferior se puede observar los maxilares en 3-Matics.

Con el programa 3-Matics de Materialise® genera un sólido en 3D procediendo a identificar una morfología y un análisis de curvatura, posteriormente se realiza un mallado para la creación del volumen iterando la reducción de triángulos para reducir el error geométrico.

Una vez hecha la reconstrucción se exportó a Solidwork para realizar un parametrizado y utilizar herramientas del arte de estado como es el análisis de elemento finito.

Resultados: Con las herramientas de biomateriales en Comsol se realizan pruebas con el material biocompatible BioSiC (carburo de silicio biomórfico) para verificar los esfuerzos aplicados sobre

la pieza ósea

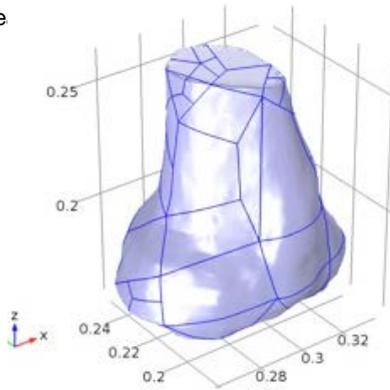


Figura 2: Imagen en COMSOL Multiphysics.

Conclusiones: Las estructuras óseas obtenidas de las tomografías pueden contener errores de geometría para su análisis, como resultado de los estudios se encontró que el BioSiC es un material que además de ser biocompatible cuenta con propiedades mecánicas semejantes al comportamiento anisotrópico y ayuda a evitar el apantallamiento de esfuerzos que sufren los materiales óseos, resulta ser un candidato prominente para el usarse como endoprótesis.

**Agradecimientos**

A Romeo Selvas Aguilar y a la Facultad de Ciencias Físico Matemático por el uso de las instalaciones y el equipo brindado para esta investigación.

**TLC2-10: Magnificación de movimiento usando la fase local quaterniónica atómica**

E.U. Moya-Sánchez<sup>a,\*</sup>, M. Bonell-Manjarez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidad Autónoma de Guadalajara, Posgrado en Ciencias Computacionales, México

\* Autor para correspondencia: eduardoulises@gmail.com

<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62956>

**Introducción:** La fase local ha sido útil para detectar ejes de simetría, líneas y bordes en las imágenes. Recientemente se ha usado la fase para magnificar movimiento o cambios de color en secuencias de imágenes o videos que no son posibles de ver a simple vista. La magnificación de estos movimientos nos permitió medir los patrones de respiración y el número de latidos del corazón. En este trabajo se usa la magnificación del movimiento basada en la fase local y una función atómica radial. Los resultados de este trabajo son aceptables para el número de cuadros por segundo de la cámara.

**Materiales y métodos:** Se utilizó el cálculo de la fase local por medio de la transformada de Riesz ( $f_R$ ) usando los números ( $i^2=j^2=-1$ ) de los cuaterniones [1,2].

$$f(\mathbf{x}) + (i, j)f_R(\mathbf{x}) = f(\mathbf{x}) + (i, j)f(\mathbf{x}) * \frac{\mathbf{x}}{2\pi|\mathbf{x}|^3}$$

Se usó una técnica propuesta por N. Wadhwa, M Rubinstein et al. modificando los filtros espaciales y los filtros temporales usando una función atómica, ya que se puede expresar la transformada de Riesz en términos de la derivada de esta función atómica. El proceso de magnificación lineal es, primero calcular la pirámide multiresolución de las imágenes, siguiente paso es filtrar temporalmente, luego multiplicar por un factor de escala y por último, reconstruir el video. En la aplicación se midió el patrón de respiración de un adulto y el pulso que a simple vista era imposible medir.

**Resultados:** Los resultados de la señal original y de la magnificación del patrón respiratorio se muestran en la figura 1 y 2.

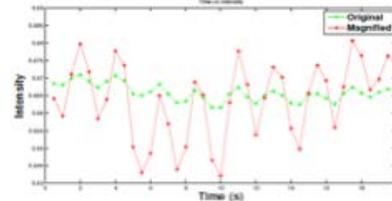


Figura 1. Patrón de respiración del bebé dormido durante 20 segundos, en color se muestra la señal original y el patrón magnificado.

Se midió el nivel de ruido usando un cociente señal a ruido, obteniendo los siguientes resultados:

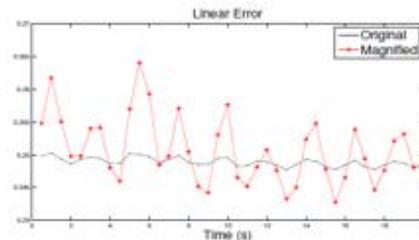


Figura 2. Cociente señal a ruido del video original y del magnificado, podemos ver cómo esta técnica aumenta el ruido en el video.

Además medimos con el pulso de una persona obteniendo un resultado dentro de un 5% de error de lo reportado por métodos convencionales.

**Conclusiones:** Este método prueba que puede arrojar información que no es visible a simple vista, además de que permite hacer segmentación. Creemos que puede ser usado en otras técnicas como los son fluroscopía con resultados positivos

**Agradecimientos**

Este trabajo es apoyado por CONACYT SNI, N. Wadhwa, M Rubinstein et al. y NETICA.

**TLO1-1: Cálculo de blindajes para nueva instalación de tomoterapia, Braquiterapia HDR Y Simulador CT**

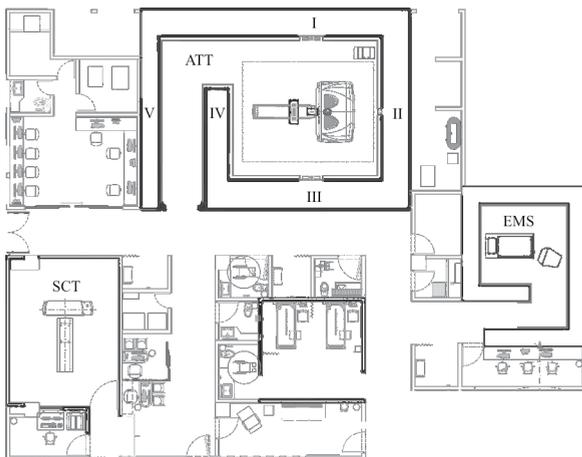
H. Herrera-Hernández

Centro Estatal de Cancerología de Durango, México  
 Correo electrónico: ramgih@yahoo.com  
 http://hdl.handle.net/20.500.11799/62955

**Introducción:** En el Centro Estatal de Cancerología de Durango, como parte de un proyecto de actualización tecnológica y ampliación de los servicios de la institución, se prevé la instalación de un acelerador lineal clínico marca Accuray, modelo TomoTherapyHD (ATT); un sistema de braquiterapia de alta tasa, marca Eckert&Ziegler, modelo Multisource (EMS) y un simulador tomográfico (SCT). Este trabajo describe el proceso de obtención de los espesores de blindajes para estos equipos y los resultados de la simulación numérica de la efectividad de los mismos.

**Materiales y métodos:** Para el cálculo de blindajes de ATT, se siguió el modelo de Baechler et al.[1;] para EMS, se utilizó lo descrito en IAEA SRS 47[2] y para SCT, el método de NCRP 147[3]. Las simulaciones se realizaron sobre Matlab R2010a en 2D.

Para el personal ocupacionalmente expuesto (POE) se consideró como objetivo de diseño 0.1mSv/semana y 0.02mSv/semana para el público. En el caso de EMS, se consideraron 120µSv/semana ó 7.56µSv/h para POE y 6µSv/semana ó 7.56µSv/h para público según lo que resultara más restrictivo.



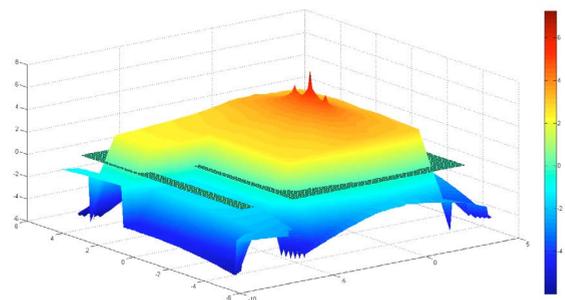
**Figura 1:** Plano de la instalación.

**Resultados:** Los espesores finales cotejados con el ejecutor de

la obra se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1.** Espesores de blindaje.

Barrera	Espesor (m)/material
ATT I	1.23 / concreto
ATT II	1.28 / concreto
ATT III	1.37 / concreto
ATT IV	1.05 / concreto
ATT V	0.82 / concreto
ATT puerta	0.08 / plomo y 0.55 / concreto
ATT losa	1.37 / concreto
EMS	0.80 / concreto
EMS puerta	0.03 / plomo y 0.15 / concreto
SCT	0.15 / concreto
SCT puerta	0.02 / plomo y 0.15 / concreto
SCT losa	0.16 / concreto



**Figura 2:** Simulación del blindaje de ATT.

Algunos espesores fueron aumentados para compensar las variaciones en la densidad del concreto y la técnica de construcción. En el caso de las barreras de EMS, se aumentaron para compensar el posible aumento en carga de trabajo o el uso de fuentes adicionales.

**Conclusiones:** Siguiendo la metodología especificada, se obtuvieron espesores estrictos que aseguran la protección del POE y el público.

**Bibliografía**

1. Baechler et al. Shielding considerations in helical tomotherapy. Phys. Med. Biol. 2007; 52, 50-57.
2. IAEA SRS 47 Radiation protection in the design of radiotherapy facilities. 2006; 101-109.
3. NCRP report; no. 147 Structural shielding design for medical

x-ray imaging facilities (2004).

**TLO1-2: Monitor de área pasivo para neutrones**

H.R. Vega-Carrillo<sup>a,\*</sup>, J.M. Ortiz R.<sup>a</sup>, M.R. Martínez B.<sup>a</sup>, K.A. Guzmán<sup>b</sup>, V.M. Hernández D.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Universidad Autónoma de Zacatecas, México

<sup>b</sup> Universidad Politécnica de Madrid, España

<sup>c</sup> Universidad de Córdoba, España

\*Autor para correspondencia: fernamineutron@yahoo.com.

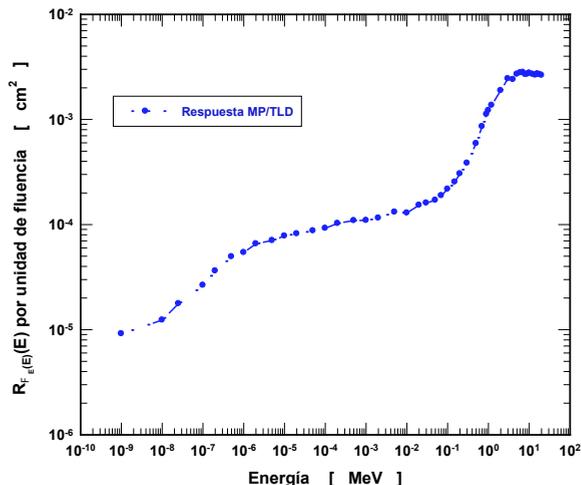
**Introducción:** La relevancia de la presencia de neutrones en los LINACs para radioterapia ha sido establecida en los reportes 79 y 102 de la NCRP<sup>1</sup>. La medición de la contribución de la dosis y su distribución en el paciente es importante para evaluar el riesgo de la inducción de tumores secundarios<sup>2</sup>. Para medir el espectro de neutrones o cualquier magnitud dosimétrica asociada, dentro de las salas de radioterapia con LINACs se debe usar un sistema pasivo<sup>3</sup>. En este trabajo se presenta el diseño de un monitor de área para neutrones con detector pasivo, así como su desempeño en un LINAC de 15 MV.

**Materiales y métodos:** A través de métodos Monte Carlo se calculó la respuesta de un moderador cilíndrico de polietileno ante neutrones monoenergéticos de 10<sup>-8</sup> a 20 MeV. En el centro del moderador se colocó un dosímetro termoluminiscente TLD600. El monitor pasivo se construyó en forma cilíndrica de 20.5 cm de diámetro y 20.5 cm de altura con un espacio en el centro para alojar 4 TLD600 y 4 TLD700 (MP/TLD). La respuesta termoluminiscente ante los neutrones, S<sub>n</sub>, se obtiene mediante la diferencia de los promedios de la señal termoluminiscente de los TLD600 (S<sub>600</sub>) y los TLD700 (S<sub>700</sub>) la ecuación 1<sup>4</sup>.

$$S_n = S_{600} - k S_{700} \quad (1)$$

El factor k toma en cuenta la diferencia termoluminiscente de los TLD600 y TLD 700 ante el mismo campo de radiación gamma, que en este caso se obtuvo con fuentes de <sup>137</sup>Cs Y <sup>60</sup>Co. El MP/TLD se calibró ante campos de radiación producidos por fuentes, desnuda y moderada, de <sup>241</sup>AmBe y un reactor TRIGA Mark III. Su desempeño se evaluó midiendo la H\*(10) a 100 cm del isocentro (IC) de un LINAC de 15 MV con un maniquí de agua sólida de 30x30x15 cm. El IC se ubicó a 5 cm dentro del maniquí y se aplicó una dosis de 6 Gy<sub>x</sub>.

**Resultados:** En la figura 1 se muestra la respuesta calculada del MP/TLD. La menor respuesta se obtiene para neutrones de baja energía debido a que muy pocos alcanzan los TLDs ubicados en el centro y los factores de conversión de fluencia a dosis son más pequeños. No obstante, la forma de la respuesta es similar a la de los monitores comerciales con detector activo. Del proceso de calibración con las fuentes de neutrones y el reactor nuclear, se obtuvo el factor de calibración de 68 ± 7% μSv/nC. Con el MP/TLD la H\*(10) debida a los fotoneutrones en el LINAC es 0.55 ± 20% mSv/Gy<sub>x</sub>, este valor coincide con 0.60 ± 15% mSv/Gy<sub>x</sub>



medido con un espectrómetro de neutrones<sup>3</sup>.  
**Figura 1.** Respuesta del MP/TLD ante neutrones.

**Conclusiones:** Se diseñó y construyó un monitor pasivo de área para neutrones y se evaluó con un LINAC de 15 MV. A 1 m de distancia del IC la H\*(10) es de 0.55 mSv/Gy<sub>x</sub>.

**Bibliografía**

1. A. Ghasemi, T. Allahverdi, M.R. Akbari, H. Ba-bapour and M. Shahidi, J. Med Phys. 2015; 40, 90-94.
2. T. Fujibuchi, S. Kodaira, F. Sawaguchi, Y. Abe, S. Obara, M. Yamaguchi, H. Kawashima, H. Kitamu-ra, M. Kurano, Y. Uchihori, N. Yasuda, Y. Kogu-chi, M. Nakajima, N. Kitamura, T. Sato, Nucl. Instrum Meth Phys Res B. 2015; 349, 239-245.
3. J.L. Benites-Rengifo, H.R. Vega-Carrillo, J. Velazquez-Fernandez, Appl. Radiat Isot. 2014; 83, 256-259.
4. H.R. Vega-Carrillo, Radiat. Meas. 2002; 35, 251-254.

**TLO1-3: Evolución energética de haces de rayos X empleados en radiología pediátrica, al interior de maniqués de PMMA, medida con TLD-300**

A. Gómez-Facenda<sup>a,\*</sup>, I.D. Muñoz-Molina<sup>a</sup>, E. López-Pineda<sup>a</sup>, M.E. Brandan-Siqués<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Física, Universidad Nacional Autónoma de México, México

\*Autor para correspondencia: alianna@fisica.unam.mx

http://hdl.handle.net/20.500.11799/62954

**Introducción:** El dosímetro termoluminiscente CaF2:Tm (TLD-300) presenta una curva de brillo característica con dos grupos de picos bien definidos en la zona de baja y alta temperatura. En nuestro laboratorio se ha estudiado la relación entre la señal de alta y baja temperatura (HTLR), de esta curva, con la energía efectiva de haces de fotones típicos de mamografía, obteniéndose el ajuste a una función empírica[1].

El objetivo de este trabajo es estudiar la evolución energética de haces de rayos X típicos de radiología pediátrica dentro de maniqués de PMMA, analizando la curva de brillo del TLD-300 y empleando la relación empírica previamente obtenida.

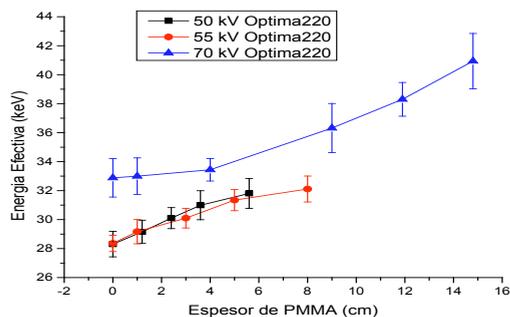
**Materiales y métodos:** Para la irradiación de los dosímetros se usó el equipo móvil de rayos X Optima XR220amx, del Hospital Infantil de México “Dr Federico Gómez”. Los haces empleados (50, 55 y 70 kV) fueron caracterizados mediante la medición de la capa hemirreductora (CHR) y la energía efectiva correspondiente. Estos valores fueron tomados como referencia.

Previo a la irradiación los TLD-300 fueron horneados a 400 °C por 1 h y luego enfriados rápidamente sobre una placa de acero en equilibrio térmico con el ambiente a  $18 \pm 1$  °C. Los dosímetros irradiados fueron leídos en el lector termoluminiscente Harshaw 3500 con flujo de nitrógeno de alta pureza, y tasa de calentamiento de 8 °C/s desde una temperatura controlada a 19 °C hasta 400 °C. La curva de brillo se registró con una resolución de 200 canales.

Para medir la evolución energética se emplearon maniqués de PMMA de 5.6, 8.5 y 15.3 cm de espesor para los voltajes de 50, 55 y 70 kV, respectivamente. Estos maniqués corresponden a espesores típicos de abdomen de infantes prematuros (<5 lb), infantes de 5-10 kg y niños de más de 10 kg respectivamente.

**Resultados:** Los valores relativos de las energías efectivas obtenidas en seno de aire usando TLD-300 con respecto a los valores de referencia obtenidos de las CHR, fueron  $1.00 \pm 0.03$ ,  $0.99 \pm 0.03$  y  $1.01 \pm 0.03$ , para los kV mencionados, respectivamente. Ambos métodos se encontraron equivalentes dentro de sus incertidumbres. Para los haces con 50 y 55 kV no se encontraron diferencias apreciables entre sí por ninguno de los métodos empleados. Lo anterior debido probablemente a la poca diferencia de voltaje entre ambos haces y al alto filtrado intrínseco del equipo, que resulta en un espectro energético de fotones angosto.

Se encontró una disminución del HTLR como función del espesor de PMMA, lo cual evidencia un endurecimiento del haz y consecuentemente un incremento de la energía efectiva, como se muestra en la figura 1, en promedio 0.6 keV por cm de PMMA para los tres haces analizados.



**Figura 1.** Evolución energética al interior de PMMA para haces de radiología pediátrica.

**Conclusiones:** La caracterización de haces de rayos X típicos de radiología pediátrica mediante el análisis la curva de brillo del TLD-300 se encontró equivalente al método tradicional de CHR. Se obtuvo la evolución energética al interior de PMMA de estos haces, notándose el endurecimiento al profundizar en el maniquí.

**Agradecimientos**

Agradecemos la asesoría técnica del M. en C. C. Ruiz-Trejo, IFUNAM; a la Dra. P. Dies y el Tec. R. Sánchez, del Hospital Infantil de México por la colaboración en las medidas realizadas. A.Gómez agradece al programa de becas nacionales de CONACyT y el apoyo de CONACyT a través de la División de Física Médica, Sociedad Mexicana de Física para la inscripción al congreso. Este trabajo es apoyado parcialmente por PAPIIT IN105813.

**Bibliografía**

1. I. D. Muñoz, O. Avila, I. Gamboa-deBuen, and M. E. Brandan, Phys. Med Biol. 2015; 60, 2135.

**TLO1-4: Calibración de Unidades Hounsfield en términos de números atómicos efectivos y densidades electrónicas usando CT de energía dual**

C. D. Trujillo-Bastidas<sup>a,\*</sup>, O. A. García-Garduño<sup>b</sup>, J. M.Lárraga-Gutiérrez<sup>b</sup>, A. Martínez-Dávalos<sup>a</sup>, M. Rodríguez-Villafuerte<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Física, UNAM, México

<sup>b</sup> Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México

\* Autor para correspondencia: trujillo@fisica.unam.mx

<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62921>

**Introducción:** El cálculo de dosis con algoritmos Monte Carlo (MC) utiliza imágenes de CT del paciente. A partir de las Unidades Hounsfield (HU) es posible obtener información sobre la densidad electrónica ( $\rho_e$ ) y composición elemental de cada tejido. Un cálculo preciso de dosis y una adecuada corrección por inhomogeneidades es parcialmente determinada por la precisión de la calibración de las HU en términos de estos parámetros. En este trabajo se presentan resultados de calibración de HU en términos de números atómicos efectivos ( $Z_{eff}$ ) y  $\rho_e$  relativas utilizando un maniquí con insertos tejido-equivalente y estudios de tomografía computarizada (CT) de energía dual.

**Materiales y métodos:** Se empleó un Maniquí de Densidad Electrónica CBCT (CIRS-062MA) con insertos tejido-equivalente, cuyas composiciones atómicas ( $5 < Z_{eff} < 15$ ) y densidades son bien conocidas y proporcionadas por el fabricante. Se realizaron estudios CT del maniquí con un equipo Siemens Biograph 64 empleando 80, 100, 120 y 140 kVp. Para la determinación de  $Z_{eff}$  y  $\rho_e$  se siguió el método iterativo basado en estudios CT de energía dual descrito por Bazalova et al. (2008), y la parametrización de coeficientes lineales de atenuación propuesta por Jackson y Hawkes (1981).

Resultados:

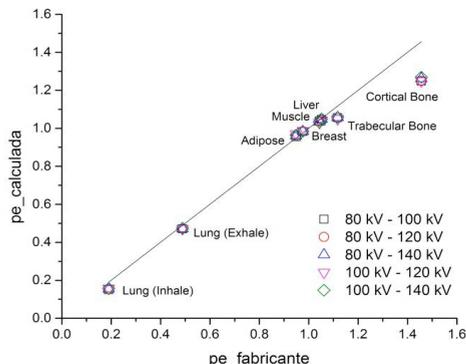


Figura 1. Comparación entre las pe calculadas y los valores nominales para los diferentes materiales.

Se obtuvieron valores analíticos de  $Z_{eff}$  para cada tejido-equivalente (Johns y Cunningham 1983) y se compararon con los estimados usando el método de energía dual (tabla 1), encontrando diferencias promedio del 5.9%. Para el caso de la pe se tiene diferencias promedio del 5.7% entre los valores calculados y los proporcionados por el fabricante.

Tabla 1: Ejemplo de valores obtenidos de  $Z_{eff}$  al utilizar diferentes combinaciones de energía.

Material	$Z_{eff}$		
	80-100 kV	80-120 kV	80-140 kV
Breast 50/50	7.13	7.11	7.12
Adipose	6.84	6.74	6.75
Trabecular bone	9.71	9.73	9.70
Dense bone	12.45	12.45	12.38
Liver	7.66	7.67	7.63
Lung (Exhale)	7.73	7.72	7.68
Lung (Inhale)	8.18	7.94	7.85
Muscle	7.50	7.53	7.53

**Conclusiones:** Los cálculos de  $Z_{eff}$  varían ligeramente con la combinación de  $(kV_1, kV_2)$ , mientras que pe resulta prácticamente independiente de esta combinación. Las variaciones de  $Z_{eff}$  y  $p_e$  son suficientemente pequeñas para ser consideradas una constante para cada material (como se espera). La dependencia de las HU con la energía permite el desarrollo de las correcciones por energía dual obteniendo como resultado mejores aproximaciones de  $Z_{eff}$  y pe para materiales con densidades másicas cercanas a las del agua. Las mayores diferencias se presentan para los materiales más densos, donde las correcciones por el endurecimiento del haz se hacen más importantes (trabajo a futuro).

Agradecimientos

A Conacyt (por la beca de ChTB), PAEP-UNAM y PAPIIT-UNAM IN108615.

Bibliografía

1. Bazalova M, et al. Dual-energy CT-based material extraction for tissue segmentation in Monte Carlo dose calculations, Phys. Med. Biol. 2008; 53: 2439.
2. Jackson DF, Hawkes DJ, X-ray attenuation coefficients of elements and mixtures, Phys. Rep. 1981; 70: 169.
3. Johns HE, Cunningham JR, Physics of Radiology 4<sup>o</sup> ed. Charles C. Thomas, 1983.

TLO2-1: Biodistribución y dosimetría interna de  $^{68}Ga$ -DOTA-UBI, radiofármaco para la evaluación específica de procesos infecciosos mediante PET

J. Carrasco-Hernández<sup>a</sup>, H.E. Solís-Lara<sup>a</sup>, M. Pedraza-López<sup>b</sup>, M. A. Ávila-Rodríguez<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad Radiofarmacia-Ciclotrón, Facultad de Medicina, UNAM, México

<sup>b</sup> Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México

\* Autor para correspondencia: avilarod@uwalumni.com

<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62916>

**Introducción:** En los últimos años la medicina nuclear ha tenido un gran crecimiento gracias al desarrollo de nuevos radiofármacos para el diagnóstico de diversas patologías. En la Unidad Radiofarmacia-Ciclotrón de la Facultad de Medicina de la UNAM se desarrolló un radiofármaco para PET específico para procesos infecciosos utilizando un péptido catiónico antimicrobiano que se une a las membranas de las bacterias y es capaz de discriminar entre inflamaciones benignas de infecciones bacterianas.

**Materiales y métodos:** El trabajo realizado abarcó desde la producción del radiofármaco  $[^{68}Ga]Ga$ -DOTA-UBI (29-41), utilizando el agente quelante bifuncional DOTA para radiomarcarse el fragmento peptídico Ubiquicidina (29-41) con  $^{68}Ga$ , un radionúclido emisor de positrones con una vida media de 67.7 min, el cual fue obtenido a partir de un generador de  $^{68}Ge/^{68}Ga$  de matriz de resina orgánica; pruebas preclínicas de biodistribución en ratas sanas (Wistar) y en un modelo de inflamación-infección en ratones balb/c utilizando un sistema de micro-tomografía por emisión de positrones (microPET) y por último el estudio de la biodistribución y el cálculo de la dosis interna de radiación en 4 voluntarios sanos mediante el software especializado OLINDA/EXM.

**Resultados:** La pureza radioquímica fue >97% y mostró una alta estabilidad del compuesto por más de tres horas de la síntesis. Los estudios en animales mostraron una rápida eliminación por vía urinaria en ratas sanas, y el modelo de inflamación-infección verificó la capacidad de  $[^{68}Ga]Ga$ -DOTA-UBI (29-41) de acumularse específicamente en sitios de infección. Los resultados del cálculo de dosis de radiación indican que el órgano crítico que recibe la mayor dosis absorbida por unidad de actividad administrada es la pared de la vejiga con 10.6  $\mu Sv/MBq$  y la dosis efectiva es del orden de 4 mSv para una actividad inyectada de 5 mCi.



**Figura 1.** Biodistribución de  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-UBI}$  (29-41) en un voluntario sano.

**Conclusiones:** La dosis efectiva obtenida para este radiofármaco es del orden de los valores reportados en la literatura para otros radiofármacos marcados con  $^{68}\text{Ga}$ , por lo que se puede utilizar de manera segura en aplicaciones de diagnóstico clínico mediante PET.

**Agradecimientos**

A Damaris Albores-García y Dafne Fabiola Garduño-Torres por su apoyo para obtener las imágenes microPET, a Gabriela Contreras-Castañón, Fernando Trejo-Ballado y Héctor Manuel Gama Romero por su ayuda y apoyo durante la síntesis del radiofármaco. Al apoyo de CONACYT a través de la División de Física Médica, Sociedad Mexicana de Física por la beca de inscripción al Congreso de JCH. Investigación realizada gracias al Programa UNAM-DGAPA-PAPIIT IT201115.

**TLO2-2: Producción y aplicaciones del Cobalto-55**

H.F. Valdovinos<sup>a,\*</sup>, R. Hernández, T. Barnhart<sup>a</sup>, S. Graves<sup>a</sup>, W. Cai<sup>a</sup>, R.J. Nickles<sup>a</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Physics, University of Wisconsin-Madison

\* Autor para correspondencia: hvaldovinos@wisc.edu

<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62951>

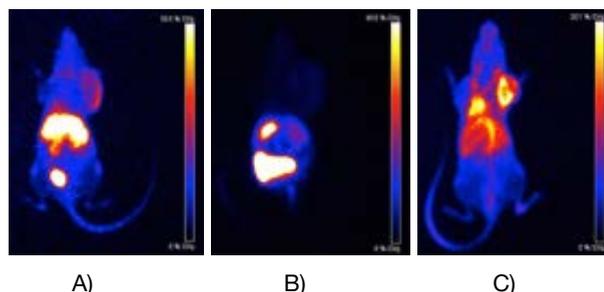
**Introducción:** El  $^{55}\text{Co}$  ( $t_{1/2}=17.53$  h,  $76\% \beta^+$ ) es un radionúclido atractivo para medicina nuclear por dos razones principales: 1) Puede ser fácilmente coordinado con los quelantes tradicionales y 2) Posee un radionúclido análogo,  $^{58m}\text{Co}$  ( $t_{1/2}=9.04$  h), con propiedades terapéuticas<sup>1</sup>, el cual puede ser producido con alta actividad específica y en gran escala en un ciclotrón pequeño siguiendo los mismos métodos desarrollados para  $^{55}\text{Co}$  que se describen a continuación.

**Materiales y métodos:** 25-72 mg de  $^{54}\text{Fe}$  (99.93%) fue electrodepositado sobre  $1\text{ cm}^2$  en un disco de plata para posteriormente ser irradiado con deuterones de 8.2 MeV y una corriente de  $60\ \mu\text{A}$ . El  $^{55}\text{Co}$  producido por  $^{54}\text{Fe}(d,n)$  es separado, después de disolver el blanco en HCl, empleando primero una resina AG1-x8, seguida de una resina DGA. Mientras que el  $^{54}\text{Fe}$  se mantiene retenido en AG1-x8, el  $^{55}\text{Co}$  es eluido de DGA en 2M HCl, el cual es evaporado para después redisolver el residuo en  $100\ \mu\text{L}$  de 0.1M HCl. Esta solución de  $^{55}\text{CoCl}_2$  es utilizada en el marcado de los quelantes NOTA, DOTA, HBED, TETA y el ligando citrato. Las condiciones de marcado para los quelantes son  $200\ \mu\text{L}$  de solución 0.25 M HEPES, pH 7.0 y 1 hora a temperatura ambiente, excepto para DOTA el cual fue complejoado a  $85\ ^\circ\text{C}$ . El complejo Co-Citrato se logra disolviendo una fracción de  $^{55}\text{CoCl}_2$  en  $600\ \mu\text{L}$  de tricitrato de sodio (10 mM, pH 7.0). La masa mínima de cada uno de los quelantes para lograr una complejación del 100% fue determinada por titración analizando la eficiencia de marcado por cromatografía de capa fina (TLC). El costoso  $^{54}\text{Fe}$  ( $\$5\ \text{USD/mg}$ ) es eluido de la columna AG1-x8 en 0.1M HCl y reprocesado para electrodeposición sobre plata.

El derivado p-SCN-Bn-NOTA fue conjugado en solución con el anticuerpo TRC105 a pH 8.5-9.0 con una razón molar de 25:1 quelante: anticuerpo. El conjugado NOTA-TRC105 fue marcado con  $^{55}\text{Co}$  bajo las mismas condiciones de reacción empleadas para NOTA utilizando razones de 5 a  $364\ \mu\text{g}$  de conjugado por mCi de  $^{55}\text{Co}$ .

Se ha investigado la biodistribución de los complejos  $^{55}\text{Co}$ -Citrato,  $^{55}\text{Co}$ -HBED y  $^{55}\text{Co}$ -NOTA-TRC105 en grupos de 3 ratones con tumores mamarios murinos 4T1 implantados en el hombro derecho utilizando un microPET Inveon.

**Resultados:** Un blanco de  $65.4\ \text{mg/cm}^2$  ofrece un rendimiento de  $^{55}\text{Co}$  de  $0.306\ \text{mCi}/\mu\text{Ah}$ . La eficiencia de separación es  $93\pm 3\%$  ( $n=6$ ). La pureza radionuclídica es  $99.995\%$ . La eficiencia de reciclaje del  $^{54}\text{Fe}$  es  $94\pm 4\%$ . La reactividad con los quelantes NOTA, DOTA, HBED y TETA es  $0.63\pm 0.44$ ,  $0.20\pm 0.14$ ,  $0.43\pm 0.27$ ,  $0.34\pm 0.17\ \text{Ci}/\mu\text{mol}$ , respectivamente.  $5\ \mu\text{g}$  de NOTA-TRC105 fue suficiente para marcar 1 mCi de  $^{55}\text{Co}$ . A 24 h p.i., la captación en el hígado fue de  $4.5\pm 0.5$ ,  $1.7\pm 1.1$  y  $9.9\pm 0.9\ \%\text{ID/g}$  para el Co-Citrato, Co-HBED y Co-NOTA-TRC105, respectivamente; mientras que la captación en el tumor fue de  $1.5\pm 0.1$  y  $12.1\pm 2.2\ \%\text{ID/g}$  para el Co-Citrato y Co-NOTA-TRC105, respectivamente, como se puede ver en la figura 1.



**Figura 1:** Proyecciones coronales que muestran la distribución de  $^{55}\text{Co}$  a 24 h p.i. de: A)  $^{55}\text{Co}$ -Citrato, B)  $^{55}\text{Co}$ -HBED y C)  $^{55}\text{Co}$ -NOTA-TRC105. El límite superior de las escalas de intensidad es 5, 8 y  $20\ \%\text{ID/g}$ , respectivamente.

**Conclusiones:** Los métodos de producción y quelación del  $^{55}\text{Co}$  desarrollados en este trabajo vuelven a poner a este radionúclido al alcance de la comunidad de físicos médicos y médicos nucleares debido a la alta actividad específica para quelación, alta eficiencia de separación y de reciclaje del costoso material blanco. La adaptación de los métodos reportados para la producción del análogo terapéutico  $^{58}\text{Co}$  también pondrán al alcance de la comunidad científica una nueva herramienta para radioterapia.

**Agradecimientos**

Beca Advanced Opportunity Fellowship de la Universidad de Wisconsin. Al CONACYT, a través de la División de Física Médica y la Sociedad Mexicana de Física, por haber cubierto la inscripción al congreso. El anticuerpo TRC105 fue proporcionado por TRACON Pharmaceuticals Inc. Bibliografía. 1. This-gaard H, et al. J Nuc Med. 2014; 55, 1311-6.

**TLO2-3: Optimización del tiempo de adquisición de imágenes dinámicas PET**

A. Avendaño-Estrada<sup>a</sup>, M.A Ávila-Rodríguez<sup>a,\*</sup>

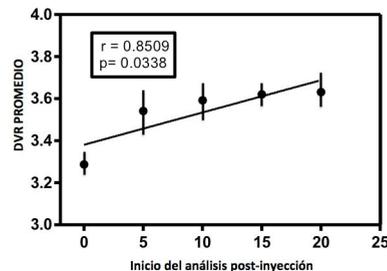
<sup>a</sup> Facultad de Medicina, UNAM, México  
 \*Autor para correspondencia: avilarod@uwalumni.com  
<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62908>

**Introducción:** El análisis de imágenes dinámicas obtenidas mediante tomografía por emisión de positrones (PET) proporciona medidas relacionadas con diversos procesos fisiológicos, para obtenerlas es necesario imágenes con un tiempo de adquisición relativamente largo (60-90 min), lo cual se ve reflejado en diversos problemas técnicos a nivel clínico y de investigación. Por lo anterior, optimizar el tiempo de adquisición es de suma importancia, sobre todo cuando se utilizan radiofármacos de vida media corta.

**Materiales y métodos:** Se realizaron estudios dinámicos de una hora (16x15s, 18x20s, 20x30s, 10x60s, 6x300s) con 8 ratas Wistar hembras de 12-13 semanas (200-215g) usando el radiofármaco  $^{11}\text{C}$ -Dihydrotetrabenzine ( $^{11}\text{C}$ -DTBZ) (10-34 MBq) el cual tiene alta afinidad por la vesícula transportadora de monoaminas tipo 2 (VMAT2). Las ratas se mantuvieron bajo anestesia (2-3% isoflurano) durante todo el estudio, el cual fue realizado en un MicroPET Focus 120. Las imágenes fueron reconstruidas con la técnica OSEM2D, de las cuales se obtuvieron curvas de actividad vs tiempo de ambos cuerpos estriados y del cerebelo, utilizado como región de referencia (figura 1). Posteriormente se obtuvo el valor DVR (Distribution Volume Ratio) usando el método de Logan.

**Figura 1.** (Iz.) Imágenes dinámicas PET de rata con el radiofármaco  $^{11}\text{C}$ -DTBZ. (Der.) Curva de actividad versus tiempo de ambos estriados (verde y azul) y del cerebelo usado como región de referencia (rojo).

**Resultados:** Al obtener los valores DVR a distintos tiempos post-inyección (0, 5, 10, 15, 25 min) se obtuvo una correlación positiva ( $r = 0.8509$ ) entre la disminución del tiempo de adquisición y el valor DVR. Lo anterior sugiere que el valor DVR es sobreestimado si se utilizan tiempos de adquisición más cortos. Se encontró una variación máxima del 8.3% en el valor DVR cuando se toman en cuenta para el análisis todos los datos adquiridos en un estudio de 60 min. ( $t_0=0$ ) comparando con un análisis tomando en cuenta sólo 40 min. de la adquisición ( $t_0=20$  min).



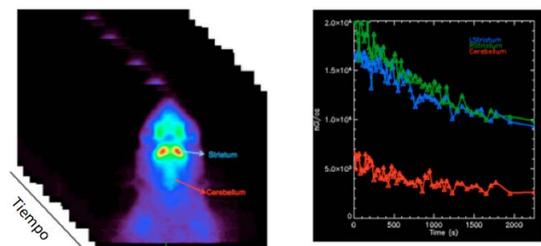
**Figura 2:** Correlación de Pearson del promedio del valor DVR a distintos intervalos posteriores a la inyección del radiofármaco.

**Conclusiones:** En la práctica no siempre es posible obtener estudios dinámicos de larga duración, por dicho motivo es necesario obtener valores que den información fisiológica en menor tiempo. En este trabajo se determinó que si se utilizan tiempos de adquisición más cortos (i.e. eliminando los primeros frames de la adquisición) el valor DVR será siempre sobreestimado en un factor  $\phi$ , lo que lo convierte un método útil cuando se quiere comparar un grupo control con uno experimental debido a que los valores DVR de ambos grupos estarán por encima, en un factor  $\phi$ , del valor obtenido en un estudio completo.

**Agradecimientos**

Investigación realizada gracias al Programa UNAM-DGAPA-PAPIIT IT201115. Los autores agradecen a G. Contreras-Castañón, F. Trejo-Ballado, J.C.Manrique-Arias, E. Zamora-Romo, A. Flores-Moreno y A. Zarate-Morales por la producción del radiofármaco y a V.M. Lara-Camacho y M. Ávila-García por la adquisición de las imágenes.

Se agradece el apoyo CONACYT a través de la División de Física Médica, Sociedad Mexicana de Física para la inscripción al congreso.



**TLO2-4: Reproducibilidad test-retest de las redes de conectividad intrínseca para resonancia magnética funcional**

A. Hernández<sup>a,\*</sup>, M. López<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, México

<sup>b</sup> Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México

\* Autor para correspondencia: ara171090@hotmail.com, mtaliesin@gmail.com

<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62908>

**Introducción:** La señal de resonancia magnética funcional dependiente del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD), se usa para inferir la actividad cerebral. Esto ha permitido hacer mapas de correlación entre las series de tiempo de voxels distantes. Incluso en estado de reposo, el cerebro humano tiene una actividad intrínseca, la cual se compone de fluctuaciones espontáneas de baja frecuencia (0.001 a 0.01 Hz).<sup>1</sup> A partir de estos circuitos, conocidos como redes de activación intrínseca (ICN), se han tratado de establecer biomarcadores para ayudar al diagnóstico de ciertas patologías neuropsiquiátricas<sup>[2]</sup>.

Sin embargo, antes de implementar estos marcadores en la práctica clínica es necesario caracterizar su rango de validez y reproducibilidad.

**Materiales y métodos:** El presente trabajo estudia la reproducibilidad test-retest de las componentes de la ICN con tres sesiones de resonancia magnética en un resonador de 3.0 Teslas (Philips Ingenia).

Participaron 12 voluntarios sanos (6 hombres, 6 mujeres) de edades entre 20 y 40 años, diestros de acuerdo al Inventario de Lateralidad Manual de Edimburgo, sin antecedentes neurológicos, psicológicos o psiquiátricos, evaluados con la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, Inventario de los 90 Síntomas, Mini Examinación del Estado Mental, Inventario de Depresión de Beck y Escala de Autoestima de Rosenberg.

En cada sesión se adquirió una imagen estructural ponderada en T1, con TE/TR= 30/7 ms, FOV= 240 mm x 240 mm x 180 mm, pixel isométrico de 1 mm.

Para obtener las imágenes funcionales se utilizó una secuencia FE-EPI. TE/TR = 30/ 2000 ms, FA = 75°, FOV= 240 mm x 240 mm x 123 mm, tamaño de matriz de 80x 78 x 35, voxel isométrico de 3mm, gap de 0.54 mm. Tiempo de adquisición 5:11 min. En cada sesión se les indicó a los participantes mantener los ojos abiertos, no quedarse dormidos y no pensar en algo particular. El tiempo entre sesiones fue de 15 días.

**Resultados:** Se utilizó Análisis Probabilístico de Componentes Independientes (PICA) implementado con el paquete MELODIC del software FSL 5.0.8.3. Para la primera parte del estudio, se hizo un análisis de single session, para una muestra de 5 sujetos, para cada una de las tres sesiones (15 sesiones en total). Se utilizó la herramienta de estimación automática de componentes y se calculó el Coeficiente de Correlación Intraclase usando para comparar el número de componentes estimadas en cada sesión.

**Tabla 1:** ICC para el número de componentes independientes entre sesiones.

Sesiones	1-2	2-3	1-3
ICC	0.41	0.65	0.66

**Conclusiones:** Se lograron identificar algunas de las componentes más prominentes de la ICN, como la Default Mode Network, la red de saliencia, visual primaria, sensorimotora y auditiva. Sin embargo, el número de componentes para cada sujeto tiene una gran variabilidad entre sesiones. Para trabajo a futuro se evaluará la reproducibilidad de cada una de las componentes.

**Agradecimientos**

Agradecemos al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Apoyo de CONACYT a través de la División de Física Médica, Sociedad Mexicana de Física para la inscripción al congreso.

**Bibliografía**

1. P.E, Alvarez-Segura et al., Actividad funcional cerebral en estado de reposo: redes en conexión, Rev. Neurol. 2011; 52(1) S3-10.
2. M.D Fox and M. Greicius, Clinical applications of resting state functional connectivity, Front. Syst. Neurosci. 2010; 4, 19.
3. C.F. Beckmann and S.M. Smith, Probabilistic Independent Component Analysis for Functional Magnetic Resonance Imaging, FMRIB Technical Report TR02CB1

**TLO3-2: Comparativa entre factores de dispersión obtenidos con varios detectores en un acelerador lineal con colimadores cónicos usado para tratamientos con radiocirugía**

J.J. Velázquez-Trejo<sup>a,b,\*</sup>, J.G. Gutiérrez-Castillo<sup>a</sup>, J.G. Gutiérrez-Márquez<sup>a</sup>, C. Adame-González<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Física, Unidad Médica de Alta Especialidad "Hospital de Oncología", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. México

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, México

\*Autor para correspondencia: jvelaesfm@gmail.com

<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62949>

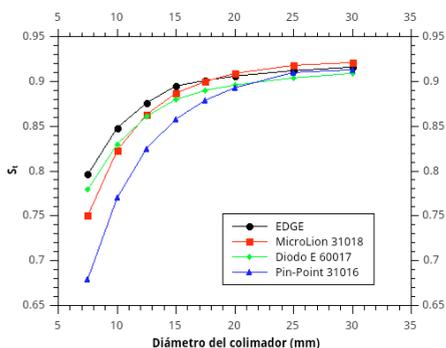
**Introducción:** Los factores de dispersión total ( $S_t$ ) son requeridos para el cálculo de dosis en tratamientos de radiocirugía con acelerador lineal. Es bien sabido que la dosimetría de éstos presenta complicaciones asociadas a las pequeñas dimensiones de los haces de radiación empleados. Por ello, varios autores<sup>[1,2]</sup> han comparado mediciones de los  $S_t$  con diversos detectores encontrando considerables diferencias entre algunos de ellos. En este trabajo se compararon los  $S_t$  medidos con siete diferentes detectores en un acelerador lineal convencional con colimadores cónicos.

**Materiales y métodos:** Los factores de dispersión se midieron en un acelerador lineal de la marca Varian, modelo iX (rayos X de 6MV), usando un juego de colimadores cónicos (BrainLab) de las siguientes dimensiones (en milímetros): 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 25 y 30. La medidas se llevaron a cabo en agua con distancia fuente detector de 100 cm y distancia fuente superficie del maniquí de 98.5 cm; se referenciaron a un tamaño de campo de 10 x 10 cm. Para el posicionamiento de los detectores se utilizó un maniquí modelo MP3 de PTW. Los  $S_t$  se midieron con cada uno de los siguientes detectores: dos cámaras de ionización PTW PinPoint 3D 31016 (series: 874 y 873), dos diodos PTW tipo E 60017 (series: 570 y 571), dos cámaras de ionización PTW

microLion 31018 (series: 269 y 279), un diodo modelo EDGE de SUN NUCLEAR (serie 74150010-2011-10).

**Resultados:** Se observó una gran reproducibilidad entre los detectores de un mismo modelo (diodo tipo E, cámaras PinPoint y microLion de PTW), para todos los conos las diferencias entre los  $S_t$  medidos fueron menores a 1%. En la figura 1 se observa una gráfica con los  $S_t$  obtenidos con los cuatro diferentes modelos analizados. Ambos diodos (tipo E y EDGE) mostraron lecturas similares (<2.3%) para todos los diámetros de colimador. La micro cámara 31018 mostró consistencia (<1.5 %) con ambos diodos para los colimadores de 12.5 mm a 30 mm, encontrándose diferencias de hasta 6 y 3.8% en el colimador de 7.5 mm, respecto a las lecturas de los diodos EDGE y tipo E. La cámara tipo Pin Point mostró desviaciones menores al 2% (respecto de ambos diodos) sólo para los colimadores de 20 mm, 25 mm y 30 mm, mientras que las mayores diferencias (15 y 13%, respecto a los diodos EDGE y tipo E) fueron para el colimador de 7.5 mm.

Adicionalmente las medidas fueron comparadas con los resultados publicados por Dieterich et al.[2], quienes utilizaron detectores y condiciones similares a las de este estudio. Respecto a estos autores las diferencias fueron no mayores al 2% para todos conos, excepto para el de 7.5 mm, con hasta un 3.8% de variación.



**Figura 1:** Factores de dispersión total medidos con detectores de cuatro modelos distintos.

**Conclusiones:** El comportamiento de los detectores analizados fue acorde con lo descrito por otros autores. Las variaciones en el  $S_t$  son mayores en los campos más pequeños. Adicionalmente se observó que los detectores de un mismo modelo y marca ofrecieron gran similitud en su respuesta. Los resultados descritos pretenden servir de referencia a otros centros nacionales con equipamiento similar al aquí mencionado.

**Agradecimientos**

Se agradece el apoyo de CONACYT a través de la División de Física Médica de la Sociedad Mexicana de Física por la beca de inscripción al Congreso FMOFM 2015.

**Bibliografía**

1. C. Bassinet, et. al. *Med. Phys.* 2013; 40 (7): 071725.
2. S. Dieterich and G. W. Sherouse, *Med. Phys.* 2011, 38 (7): 4166-4173.

**TLO3-3: Irradiación corporal total (TBI) vs radioterapia volumétrica en arco (VMAT) aplicada en irradiación medular total (IMT)**

J. G. Gutiérrez-Marquez<sup>a, b,\*</sup>, A. López Valencia<sup>a</sup>, J.J. Velázquez Trejo<sup>b</sup>, Ch. Adame González<sup>b</sup>, F. Chilaca Rosas<sup>b</sup>, T. Rivera Montalvo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada Unidad Legaria, México

<sup>b</sup> Departamento de Física del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, México

\* Autor para correspondencia: jggm25@yahoo.com.mx, poker\_2343@hotmail.com

<http://hdl.handle.net/20.500.11799/63007>

**Introducción:** La TBI es usada con el propósito de lograr ablación medular previa al trasplante de médula ósea. De manera clásica, la geometría es descrita con dos campos paralelos opuestos<sup>1</sup> con una dosis de 200 cGy/fxs en 6 fx, 2 fx/día, en donde la totalidad del cuerpo del paciente es irradiada con dos campos laterales a una distancia fuente superficie (DFS) de 400 cm sin proteger ningún órgano en riesgo (OIR). En este trabajo se propone usar la técnica VMAT con tres isocentros y 10 Arcos completos con el sistema óseo como blanco y protegiendo los OIR sin sacrificar cobertura.

**Materiales y métodos:** Se evalúan tres sujetos, el sujeto A maniquí antropomorfo Rando, el B paciente femenino y el C paciente femenino, el trio fue simulado con un tomógrafo y el volumen blanco PTV y órganos en riesgo OIR fueron delineados por un médico radio oncólogo utilizando el sistema eclipse versión 10. Los tres sujetos fueron planeados usando el mismo sistema en las técnicas convencional y VMAT utilizando el algoritmo aritmético anisótropico (AAA), para la optimización de VMAT el algoritmo de optimización DVO, los resultados fueron evaluados usando los índices de conformalidad<sup>2</sup> y criterios de cobertura convencionales, los valores de los índices calculados se muestran en la tabla 1, las dosis máxima, media y mínima de los órganos principales se observan en la tabla 2.

**Resultados:** Los datos de la tabla 1 muestran que la variación en calidad de cobertura, factor de cobertura y de subdosificación entre VMAT y paralelos opuestos no es significativa (3%), pero los índices de sobredosis y conformalidad muestran una diferencia superior al 800 y 300%, respectivamente, la tabla 2 muestra una reducción en la dosis máxima, media y mínima del 27, 66 y 96% respectivamente para el corazón y del 17, 23 y 55% para el pulmón.

**Tabla 1.** Principales índices y factores evaluados.

Suj	Calidad de Cobertura		Índice de Homogeneidad		Índice de Conformalidad	
	P.O	VMAT	P.O.	VMAT	P.O.	VMAT
A	0.67	0.68	1.72	1.3	4.35	1.28
B	0.93	0.97	1.81	1.23	4.14	1.17
C	0.96	0.96	2.04	1.33	4.3	1.16
Suj	Factor de cobertura de lesión		Factor de Subdosificación de lesión		Factor de sobredosis de tejido sano	
	P.O	VMAT	P.O	VMAT	P.O.	VMAT
A	0.95	0.94	0.05	0.06	3.39	0.35
B	0.96	0.98	0.04	0.02	3.09	0.19
C	0.95	0.97	0.05	0.03	4.3	0.18
Suj	Índice de con formalidad Geometría		Índice de Conformidad de tejido sano		Número de Conformación	
	P.O.	VMAT	P.O	VMAT	P.O	VMAT
A	3.44	0.41	0.21	0.73	0.20	0.68
B	3.14	0.21	0.23	0.83	0.22	0.81
C	4.35	0.21	0.22	0.83	0.20	0.81

**Tabla 2.** Dosis máxima, media y mínima para pulmón y corazón.

Pulmón	Dosis Máxima cGy		Dosis Media cGy		Dosis Mínima cGy	
	P.O	VMAT	P.O	VMAT	P.O	VMAT
A	1669	1121	1588	631	1493	398
B	1691	1439	1371	1111.3	1117.5	720.7
C	4.35	0.21	0.22	0.83	0.20	0.81
Corazón	Dosis Máxima cGy		Dosis Media cGy		Dosis Mínima cGy	
	P.O	VMAT	P.O	VMAT	P.O	VMAT
A	1688	1474	1515	923	1002	479
B	1711	1343	1580	948	1355	691
C	1734	1492	1612	1015	1424	699

**Conclusiones:** Los resultados muestran que el VMAT logra coberturas similares a la técnica convencional, logrando proteger OIR, conformar geoméricamente y generar homogeneidad de dosis al PTV muy superior, por lo tanto para TMI es posible usar VMAT.

**Agradecimientos:** El apoyo de CONACYT a través de la División de Física Médica, Sociedad Mexicana de Física para la inscripción al congreso.

**TLO3-4: Impacto de la radiación de fuga a través del sistema de colimación multihojas en tratamientos de radioterapia de intensidad modulada**

J. Soto-Muñoz<sup>a,\*</sup>, J. Lárraga-Gutiérrez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Posgrado en Ciencias Físicas, Universidad Nacional Autónoma de México, México

<sup>b</sup> Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México

\* Autor para correspondencia: jaziel7somu@gmail.com

<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62947>

**Introducción:** Para impartir la dosis de prescripción en tratamientos de radioterapia de intensidad modulada (IMRT), en general, se requerirá un mayor número de unidades monitor (UM) en comparación con impartir la misma dosis en un campo no modulado. Como consecuencia de esto, la dosis recibida por el paciente debido a la radiación de fuga (F) a través del colimador multihojas (MLC) incrementará. El objetivo de este trabajo es evaluar el impacto dosimétrico que pequeñas diferencias en la radiación de fuga podrían tener en tratamientos de IMRT.

**Materiales y métodos:** Se usaron diferentes valores de F (0.1, 0.5, 1.0, 1.5 y 2.0%) en los perfiles de dosimetría del sistema de planeación de tratamientos (TPS) iPlan RT 4.1 (BrainLab, Alemania), para simular valores erróneos o desgaste de un MLC m3-mMLC (BrainLab, Alemania) con un haz de fotones de 6 MV. Se eligieron aleatoriamente 20 pacientes tratados mediante IMRT, y se escogió el valor de F de 1.0% como el valor verdadero para definir un perfil de referencia. Para cada paciente se hizo la optimización de IMRT con los valores de F de 0.1, 0.5, 1.5 y 2.0%, y después se recalculó la dosis usando el valor de referencia (1.0%), en cada paso se obtuvieron los mapas de distribución de dosis y los histogramas dosis volumen (DVH). Las distribuciones de dosis resultantes se compararon y las diferencias obtenidas se normalizaron respecto a la dosis de prescripción  $D_p$ , que se definió como el 90% de la dosis la isocentro.

**Resultados:** En la comparación de las distribuciones de dosis se obtuvieron diferencias de hasta 4% respecto a la dosis de prescripción, al usar el perfil de dosimetría con  $F=2\%$  (Figura 1). Estas diferencias representan una dosis absoluta de 2.4 Gy para un esquema de tratamiento estándar de 30 fracciones, y se localizan principalmente en las zonas bloqueadas por el MLC. En el análisis de los DVH se obtuvieron diferencias de 7 a 20% en la dosis máxima recibida por los órganos de riesgo, diferencias de hasta 2% en la cobertura, 25% en el índice de conformidad y 2% en el índice de homogeneidad.

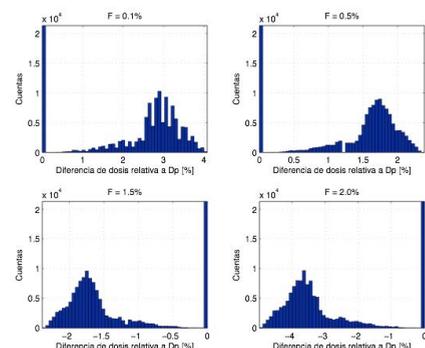


Figura 1: Histogramas de diferencias relativas a  $D_p$ .

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos sugieren que es necesaria una medición precisa y una verificación frecuente del factor de TF, ya que pequeñas diferencias (hasta  $\pm 1\%$ ) en el valor de TF, producen diferencias de hasta 4% en las distribuciones de dosis obtenidas por el TPS. Lo cual compromete la incertidumbre máxima permitida en radioterapia de  $\pm 5\%$ .

**Agradecimientos.** Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía por las facilidades para usar los equipos. Al grupo de investigación de Física Médica del INNyN.

A CONACyT por el apoyo para concluir los estudios de maestría.

A CONACyT a través de la División de Física Médica de la Sociedad Mexicana de Física por la inscripción al congreso.

**TLO4-1: Evaluación dosimétrica del tratamiento de cráneo total con protección al hipocampo**

I. Sánchez-Estrada<sup>a,\*</sup>, M. Hernández-Bojórquez<sup>b</sup>, H. Uriarte-Rivera<sup>a</sup>, F. Flores-Vázquez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Escuela Superior de Física y Matemáticas, Instituto Politécnico Nacional, México

<sup>b</sup> Centro de Cáncer, Centro Médico ABC, México

\*Autor para correspondencia: fis.ivonsanchez@gmail.com

<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62946>

**Introducción:** El *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) en su reporte 0933 propone proteger el hipocampo para prevenir la disminución de las funciones neurocognitivas asociada a la radioterapia de cráneo total, estableciendo la tolerancia en el hipocampo en 16 Gy. Verificar la precisión en el tratamiento de cráneo total con protección al hipocampo (WBRT-HA) desempeña un papel fundamental para asegurar la entrega de la dosis en el cerebro y la protección al hipocampo.

**Materiales y métodos:** El tratamiento consiste en una dosis de 30 Gy fraccionada en 10 sesiones utilizando 9 campos de intensidad modulada, estableciendo en 16 Gy la tolerancia en el hipocampo, o bien 1.6 Gy por sesión, usando un acelerador lineal Novalis Tx. Se realizó la evaluación dosimétrica en dos casos clínicos para WBRT-HA. Se utilizaron dos maniqués: uno de 10 cm de agua sólida (de referencia R) que permite la inserción de una cámara de ionización (CI) y de una película de tinte radiocrómico (PTR); y el maniquí IMRT Matrix Phantom de PTW (PTW) donde puede insertarse una CI en diferentes posiciones para las regiones de interés. La medición de la dosis absorbida con la CI sigue las indicaciones del código de práctica TRS 398. La medición de la dosis con PTR está basada en las recomendaciones de The American Association of Physicists in Medicine.

La evaluación dosimétrica consistió en verificar la dosis calculada mediante medidas con CI para tres regiones: isocentro (I), cerebro en dosis de prescripción (P) e hipocampo (H), y por otro lado, se realizó la evaluación con PTR en el plano perpendicular al eje central en el nivel definido en el isocentro, mediante el análisis de perfiles de dosis e índice gamma.

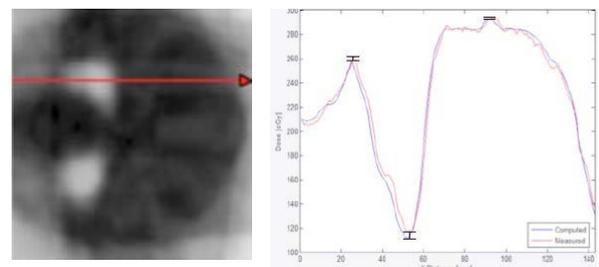
**Resultados:** Los resultados para los dos casos clínicos P1 y P2 usando la CI se observan en la tabla 1.

**Tabla 1:** Resultados con cámara de ionización.

	P P2	3.2 ± 0.2	3.22 ± 0.04	0.4
Maniquí	Región	Dosis medida	Dosis calculada	≤ 1.6 Gy
R	H P1	1.1 ± 0.2	1.20 ± 0.02	✓
	H P2	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.02	✓

En todas las mediciones con la CI se obtuvo una diferencia porcentual menor al 2.2%. La dosis administrada al hipocampo es menor a la dosis de tolerancia establecida.

En el análisis de las mediciones con la PTR en la región de prescripción se obtuvieron diferencias porcentuales máximas para los perfiles horizontales de 2% (figura 1), y para los perfiles verticales de 4.1%. En la región hipocampal se obtuvo una dosis máxima de 15 Gy.



**Figura 1:** Perfil de dosis horizontal para el P1.

Con el criterio de aceptación de  $\gamma(5\text{ mm}, 7\%)$ , el 100% de los píxeles cumplen con dicho criterio. Con  $\gamma(3\text{ mm}, 4\%)$  el porcentaje de píxeles que cumplen el criterio de aceptación es de 96.6 y 97.5% para P1 y P2, respectivamente.

**Conclusiones:** La dosis prescrita requerida en el tratamiento WBRT-HA se entrega adecuadamente al administrar en el área del hipocampo dosis menores al límite de tolerancia establecido, como se verifica en las mediciones de la dosis realizadas con la cámara de ionización y con la película de tinte radiocrómico.

**Agradecimientos:** Al apoyo brindado por el CONACyT a través de la División de Física Médica. Al Centro de Cáncer del Centro Médico ABC.

**Bibliografía**

1. Mehta, M., Gondi, V., Corn, B. et al. Radiation therapy oncology group. A phase II trial of hippocampal avoidance during whole brain radiotherapy for brain metastases. Estados Unidos de America: Radiation Therapy Oncology Group. 2012.
2. International Atomic Energy Agency. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy. Vienna, Austria: IAEA. 2000.

**TLO4-2: Distribución de dosis para irradiación de cuerpo entero con electrones de 6 MeV**

I. Licona<sup>a,\*</sup>, I. Gamboa-de Buen<sup>b</sup>, E. Figueroa-Medina<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Física UNAM, México

<sup>b</sup> Instituto de Ciencias Nucleares UNAM, México

<sup>c</sup> Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), México

\*Autor para correspondencia: emysancanto@hotmail.com

<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62948>

**Introducción:** La micosis fungoide es un linfoma (conjunto de enfermedades neoplásicas que se desarrollan en el sistema linfático) de las células T de la piel, representa el 2-3% de todos los linfomas. Uno de los tratamientos contra la micosis fungoide consiste en la irradiación de cuerpo entero con un haz de electrones. La American Association of Physicists in Medicine (AAPM) ha publicado un protocolo para la terapia de irradiación de cuerpo entero con electrones, en donde se describen las técnicas y la dosimetría para la irradiación con electrones de energías de 3 a 7 MeV, así como los requisitos del haz de irradiación y los tipos de mediciones dosimétricas que se deben realizar antes de iniciar la radioterapia. Con base en el reporte número 23 de la AAPM se obtuvieron la distribución de dosis en el plano de tratamiento y el porcentaje de dosis en profundidad para un haz de electrones de 6 MeV producidos en el acelerador lineal True Beam de Varian del INCMNSZ.

**Materiales y métodos:** Para cubrir el área de tratamiento de 52.5 x 190 cm se utilizaron dos campos de radiación y la distancia entre la fuente y la superficie de tratamiento fue de 350 cm. La distribución de la dosis se midió con dosímetros termoluminiscentes de LiF:Mg,Ti (TLD-100), distribuidos uniformemente sobre un maniquí de agua de 30 cm x 52.5 cm x 190 cm. Se utilizaron películas de tinte radiocrómico EBT2 y una cámara de ionización plano paralela para medir el porcentaje de dosis en profundidad (PDD).

**Resultados:** En la figura 1 se muestra la distribución de dosis porcentual, considerando como el 100% al promedio de la respuesta de los dosímetros TLD-100 distribuidos en el plano de tratamiento. En un plano de 52.5 cm x 160 cm, la dosis es uniforme dentro del 8% en la dirección vertical y del 4% en la horizontal.

El PDD medido con la película EBT2 concuerda con el medido con la cámara de ionización.

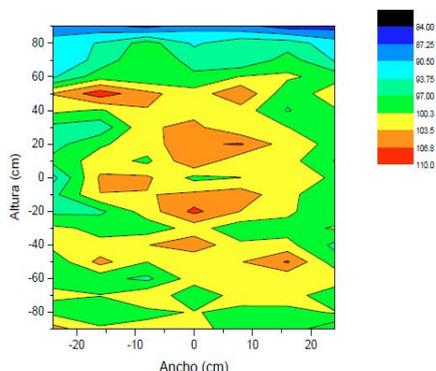


Figura 1: Distribución de dosis en el plano de irradiación.

**Conclusiones:** La homogeneidad de la dosis satisface la recomendación de la AAPM.

Se pueden realizar tratamientos de irradiación de cuerpo entero en el INCMNSZ.

**Agradecimientos.** Al técnico radiólogo Héctor Vilchis Reyes por su apoyo en las irradiaciones y al CONACYT por la beca otorgada a Iván Licona.

**TLO4-3: Evaluación de la técnica de impresión 3D para su implementación en radioterapia**

A. López Valencia<sup>a</sup>, J. G. Gutiérrez Marqueza, b,<sup>\*</sup>, J. J. Velázquez Trejo b, T. Rivera Montalvoa

<sup>a</sup> Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada Unidad Legaria, México

<sup>b</sup> Departamento de Física del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, México

\*Autor para correspondencia: jggm25@yahoo.com.mx, poker\_2343@hotmail.com

<http://hdl.handle.net/20.500.11799/62938>

**Introducción:** La impresión 3D es una tendencia para aplicaciones diversas. El presente trabajo evalúa la posibilidad de su uso en la modalidad de inyección de plástico dentro de la radioterapia. Examinamos las impresiones de diferentes tipos de impresoras, materiales y calidades de impresión, con la finalidad de determinar qué posibilidad hay de usar esta técnica en la fabricación de maniqués, accesorios para dosimetría, soportes para tratamientos específicos, entre otras aplicaciones que cubran las necesidades diarias en un centro de radioterapia.

**Materiales y métodos:** Para dicha evaluación se utilizaron dos diferentes tipos de impresora, cuyas impresiones se compararon con un cubo de agua sólida. La primera una semi industrial Zortax M200 con una resolución mínima de 0.025 mm de grosor de capa, en la cual es posible imprimir en cuatro tipos diferentes de materiales con características químicas y mecánicas diferentes, en esta se imprimieron 4 cubos de 20 mm<sup>3</sup> de Z-ABS (el material más económico para dicha impresora), cada uno de 0.090 mm, 0.140 mm, 0.190mm y 0.290 mm de grosor de capa respectivamente. En segundo lugar utilizamos una Makerbot Replicator, la cual es una impresora 3D comercial con una resolución mínima de 0.1 mm de grosor de capa, en la cual solo es posible imprimir de manera correcta en ABS, se hicieron 3 cubos de 20 mm<sup>3</sup>, cada uno de 0.2 mm, 0.3mm y 0.4 mm de grosor de capa respectivamente. Se realizó una tomografía a los siete cubos y elegimos la resolución de 0.2 mm de grosor de capa para analizar 4 tipos diferentes de materiales imprimiendo un cubo de cada material de 20 mm<sup>3</sup> para comparar las Unidades Hounsfield (UH) de cada material con las de un cubo de agua sólida, las cuales son cero (tabla 1).

**Resultados:** No observamos diferencias considerables entre las UH de las diferentes calidades de impresión, pero sí entre una impresora y otra (figura 1). Elegimos la calidad 0.2 mm de grosor de capa para conservar el costo beneficio. En la tabla 1 se muestran las UH obtenidas para cada material y el tejido humano equivalente que se obtuvo con la curva de calibración del tomógrafo, en la figura 2 mostramos el corte central de los cubos de materiales diferentes.

Tabla 1: Resultados de la evaluación de diferentes materiales.

Material	Homogéneo	UH	Equivalente
ABS	No	-900	Aire
Z-ABS	Si	-350	T. Adiposo
Z-ULTRAT	Si	-330	T. Adiposo
Z-HIPS	Si	-400	T. Pulmonar

Figura 1. Corte central de los cubos a 0.090 mm, 0.140 mm, 0.190 mm y 0.290 mm de grosor de capa.

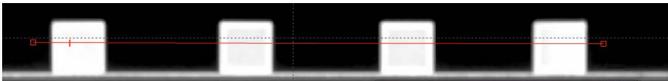
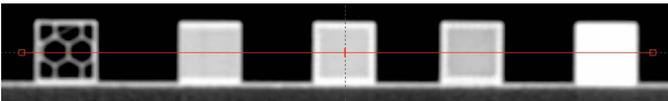


Figura 2: Corte central de los cubos de diferentes materiales, ABS, Z.ABS, Z-ULTRAT, Z-HIPS Y Agua solida.



**Conclusiones:** Determinamos que la impresión 3D es factible para la fabricación de accesorios de dosimetría y algunos accesorios para tratamientos específicos, dado que mecánicamente son estables; también para la creación de maniqués con materiales que simulen tejidos adiposo y pulmonar, así como cavidades de aire.

**Agradecimientos:** Al IMSS por su valiosa colaboración.  
 A CICATA- Legaría por su gran instrucción.  
 El apoyo de CONACYT a través de la División de Física Médica, Sociedad Mexicana de Física para la inscripción al congreso.

# Revista de Medicina e Investigación

## INSTRUCCIONES PARA COLABORADORES

La Revista de Medicina e Investigación de la Universidad Autónoma del Estado de México contiene secciones de Artículos originales, Artículos de revisión, Cartas científicas, Arte de la salud y Espacio académico estudiantil, con una diversidad de temas provenientes de diferentes especialidades, enfocada para la comunidad universitaria. Todos ellos serán sometidos a un proceso de revisión externa anónima por pares (peer review). Esta revista es de acceso totalmente abierto; todos los artículos serán accesibles de forma inmediata y permanente para facilitar su lectura y su descarga. La reutilización permitida se define según la siguiente licencia de uso Creative Commons:

Creative Commons Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas (CC BY-NC-ND): con fines no comerciales, permite a otros distribuir y copiar el artículo e incluirlo en una obra colectiva (como una antología), siempre que se indique la autoría y que no se altere ni modifique el artículo.

### 1. Remisión de manuscritos

Los manuscritos pueden remitirse por vía electrónica a través de la dirección web <http://ees.elsevier.com/rmi/>, donde el autor encontrará toda la información necesaria para el envío. Con este rápido y sencillo método podrá seguir directamente, a través de la página web, el estado del artículo durante todo el proceso de revisión. Los manuscritos pueden ser remitidos en español o en inglés.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de Revista de Medicina e Investigación y no podrán ser reproducidos parcial o totalmente sin permiso de la Editorial de la Revista. En el supuesto de publicación de su trabajo, el autor cede de forma exclusiva a Masson Doyma México, S.A., los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte incluso sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo. No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista biomédica.

### 2. Tipos de manuscritos susceptibles de ser publicados

#### 2.1. Editoriales

Salvo excepciones, su redacción se hará por encargo del Comité Editorial sobre un tema de actualidad, que se refiera o no a un artículo que se publique en el mismo número de la revista. Habitualmente tendrá una extensión de 800-1.000 palabras con un máximo de 15 citas bibliográficas. Se prefiere que sólo haya un autor.

#### 2.2 Originales

Descripción de investigaciones clínicas, experimentales o técnicas. Los artículos originales deberán seguir el formato de Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. La extensión máxima del texto será de 2.500 palabras y se

admitirán hasta 6 figuras o tablas. Es indispensable incluir un resumen estructurado, en español e inglés, con una extensión no superior a las 250 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 8 palabras clave. El número máximo de autores será de 8. En caso de manuscritos con más de 8 autores, se deberá justificar la razón en la carta de presentación al Comité Editorial.

En el caso de que el original sea un ensayo clínico, la revista recomienda a todos los autores que lo suscriban en un registro electrónico público y de libre acceso, de acuerdo con las recomendaciones del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org/faq.pdf>). En este sentido, todo ensayo clínico se define como un proyecto de investigación que asigna de forma prospectiva sujetos humanos a una determinada intervención o grupo para estudiar la relación causa-efecto entre la intervención y un resultado clínico. Los investigadores que desarrollen un ensayo prospectivo aleatorizado deberían consultar la última versión de los criterios CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) (<http://www.consort-statement.org/>) e incluir un diagrama de flujo (flow-chart) del tipo recomendado por CONSORT, detallando la distribución de los sujetos a estudio durante el transcurso del mismo. Los estudios prospectivos y aleatorizados deberán estar claramente identificados en el título y en el resumen del artículo. Asimismo, se debe incluir el número de registro y el nombre del registro en la última línea del resumen.

Los ensayos pueden registrarse en alguno de los siguientes registros (o en otros que cumplan la normativa del ICMJE):

- Clinical Trials: <http://www.clinicaltrials.gov/>
- ISRCTN Register: <http://www.controlled-trials.com/isrctn/>
- Netherlands Trial Register: <http://www.trialregister.nl/trial-reg/index.asp>
- UMIN Clinical Trials Registry: <http://www.umin.ac.jp/ctr>

#### 2.3 Revisiones

La revista dará especial prioridad a aquellos trabajos de revisión que se centren en temas de actualidad. La extensión máxima del texto será de 3.500 palabras y se admitirán hasta 6 figuras o tablas. Es indispensable incluir un resumen sin estructurar, en español e inglés, con una extensión no superior a las 150 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 8 palabras clave.

Si los autores realizan una revisión sistemática de la literatura sobre un tema o un metaanálisis, deberán adherirse a las recomendaciones propuestas por QUOROM (Quality of Reporting of Meta-analyses) (Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet*. 1999;354:1896-900) ([www.consort-statement.org/QUOROM.pdf](http://www.consort-statement.org/QUOROM.pdf)).

#### 2.4. Cartas científicas

El Comité Editorial de la revista evaluará las descripciones clínicas que contengan información que por su relevancia pueda tener un claro valor formativo para los lectores de la revista. Se pueden incluir estudios de casos de 4 o menos pacientes en los que se describen aspectos nuevos o se añaden valoraciones relevantes sobre los mecanismos de la enfermedad, su diagnóstico o el tratamiento. La extensión máxima será de 850 palabras y el texto no se estructurará en apartados. Se aceptarán 2 figuras o tablas. La bibliografía no debe superar las 10 referencias. Las cartas científicas no irán acompañadas de resumen. El número máximo de autores será de 5.

#### 2.5. Arte de la Salud

Espacio dedicado a una diversidad de temas provenientes de diferentes especialidades del área médica, que se relacionan con el estado del arte.

#### 2.6. Espacio académico estudiantil

Espacio dedicado a los alumnos en formación, que tienen interés en publicar en la revista, artículos originales o de revisión con las características establecidas en los puntos: 2.2 y 2.3.

### 3. Preparación del manuscrito

El formato del manuscrito debe ser presentado de la siguiente manera:

Primera página con el título

Esta página debe contener la siguiente información:

- Título, que deberá ser conciso pero informativo.
- Nombre y apellidos, institución y ciudad de los autores.
- Nombre, dirección postal, correo electrónico, teléfono y fax del autor que recibirá la correspondencia.
- Apoyos recibidos para la realización del estudio en forma de becas.
- Señalar si parte de la información del manuscrito fue presentada previamente en un congreso y especificar su nombre, la fecha y el lugar de celebración.
- Incluir el número de palabras del manuscrito, excluyendo la primera página con el título, la bibliografía, figuras y tablas.
- Se deberá justificar la contribución a la autoría de cada uno de los autores del manuscrito, especificando 2 o más de las siguientes contribuciones por cada autor: Diseño del estudio, Adquisición y recogida de datos, Análisis e interpretación de los resultados, Redacción del artículo, Revisión crítica y aprobación de la versión final.

Esta primera página no debe incluirse en el mismo fichero que contiene el manuscrito, sino que debe enviarse en un archivo aparte en el apartado "Attach Files" del sistema de envío de manuscritos bajo la categoría "1ª página".

#### Resumen

Es uno de los apartados más importantes del manuscrito, porque a través de él se obtiene la información básica del estudio en los índices bibliográficos. En Revista de Medicina e Investigación debe tener una extensión máxima de 250 palabras, y debe estar estructurado en 4 partes: Introducción, que indicará los objetivos del estudio; Material y métodos, donde se describirán las series de pacientes, el material de laboratorio y otros métodos utilizados, y la naturaleza del estudio (aleatorizado, retrospectivo, experimental, etc.); Resultados, que incluirá los datos fundamentales con valores numéricos y su significación estadística, y Conclusiones, donde se señalarán de forma sucinta las principales resoluciones del estudio.

En las Revisiones el resumen no debe estar estructurado, pero debe ser igualmente informativo sobre su contenido. Se evitará el uso de abreviaturas en él.

En todos los casos, los autores deben incluir asimismo la versión inglesa de su resumen.

Tras el resumen, los autores deberán especificar e identificar como tal de 3 a 8 palabras clave que ayudarán a la hora de indexar el artículo en las bases de datos. Se deberán utilizar los términos del "Medical Subject Headings" (MeSH Terms) del Index Medicus que se pueden consultar y descargar en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>, así como su traducción al castellano.

Si no se encuentran términos adecuados en el MeSH, por ser de reciente introducción, se podrán utilizar términos en uso.

#### Introducción

Será concisa y directamente relacionada con el trabajo. Debe contener el propósito del trabajo y resumir los fundamentos lógicos para su realización. Sólo se darán las referencias estrictamente oportunas y no se revisará en extenso ningún aspecto del tema tratado ni se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se está publicando.

#### Material y métodos

En el párrafo inicial de la sección de Material y métodos debe constar el tipo de diseño (experimental, clínico, retrospectivo, prospectivo, observacional, ensayo clínico, controlado o no, etc.) y ámbito del estudio (multicéntrico o no, tipo de centro, etc.).

Se identificarán los métodos y los procedimientos utilizados con detalle suficiente para permitir a otros investigadores reproducir la investigación. En los ensayos clínicos, se detallará el método de aleatorización. Asimismo, se debe precisar el método utilizado para el cálculo del tamaño muestral, especificando la variable principal del estudio y las estimaciones realizadas para su cálculo. En el análisis estadístico se debe explicar la metodología utilizada.

Cuando se presentan experimentos en seres humanos se ha de indicar si los procedimientos que se siguieron estaban de acuerdo con las normas éticas del Comité responsable de la experimentación humana (institucional o regional) y con los principios de la declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983 y disponible en <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>. Se aportará una fotocopia de la autorización del Comité Ético correspondiente. Cuando se realicen investigaciones animales,

se señalará si se siguieron las normas de la Comunidad Europea sobre investigación animal.

#### *Resultados*

Relatan, no interpretan, las observaciones efectuadas con el Material y métodos empleados. Estos datos se presentarán en una secuencia lógica y pueden expresarse con detalle en el texto o bien en forma de tablas y figuras, pero no de forma repetida en el texto los datos de las tablas o figuras.

#### *Discusión*

El autor o autores intentarán ofrecer sus propias opiniones sobre el tema sin repetir con detalle datos aportados en la Introducción o los Resultados. Destacan aquí: a) el significado y aplicación práctica de los resultados; b) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; c) la relación con publicaciones similares y comparación entre las áreas de acuerdo y desacuerdo, y d) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones, exponiendo nuevas hipótesis cuando esté justificado, etiquetándolas claramente como tales. Hay que poner énfasis en los aspectos novedosos e importantes del estudio y en las conclusiones que se obtienen.

#### *Agradecimientos*

Se podrán incluir uno o más agradecimientos a las personas cuya contribución intelectual en el artículo no justifique su inclusión como autor.

#### *Referencias bibliográficas*

Se presentarán en números arábigos según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número volado, vaya o no acompañada del nombre de los autores; cuando se mencionen éstos en el texto, si se trata de un trabajo realizado por 2, se mencionan ambos, y si se trata de varios se citará el primero seguido de la expresión et al. Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus, disponible en: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>.

Se evitará en lo posible la inclusión como referencias bibliográficas de libros de texto y de Actas de reuniones. Se evitará el uso de frases imprecisas como referencias bibliográficas y no pueden emplearse como tales “observaciones no publicadas” ni “comunicación personal”, pero sí pueden citarse entre paréntesis dentro del texto. Las referencias bibliográficas deben comprobarse por comparación con los documentos originales, indicando siempre la página inicial y final de la cita.

El formato de las referencias bibliográficas debe seguir las normas adoptadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>).

#### *Tablas*

Cada una de las tablas se presentará al final del manuscrito, después de la bibliografía, en una hoja que incluirá: a) numeración de la tabla según su orden de aparición en el texto, también con números arábigos, pero no secuencial con la numeración de las figuras; b) enunciado (título) correspondiente. Se procurará que

sean claras y sin rectificaciones. Las siglas y abreviaturas se acompañan siempre de una nota explicativa al pie. Si se tiene que utilizar símbolos, se utilizarán letras minúsculas en superíndice en orden alfabético.

#### *Figuras*

Se considerarán figuras las fotografías, gráficos de datos y esquemas. Cada una irá en un archivo aparte preferiblemente en formato JPG o TIFF.

Cuando se desee la publicación de fotografías en color, los gastos correrán a cargo del autor, que solicitará presupuesto a la Editorial.

El Comité de Redacción de la Revista se reserva el derecho de rechazar, previa información a los autores, las figuras que no reúnan la calidad necesaria para conseguir una buena reproducción.

Las gráficas y esquemas se realizarán cuidando que el formato de las mismas sea de 9 x 12 cm o un múltiplo. Se tendrán en cuenta las mismas normas que para las fotografías. Las fotografías, esquemas y gráficas irán numeradas de manera correlativa y conjunta como figuras.

Se debe incluir los pies de figura, en una página aparte, al final del manuscrito, tras la bibliografía o tras las tablas, si las hubiera, con la numeración arábica que corresponda a la figura. Cuando los símbolos, flechas, números o letras se utilicen para identificar una o varias partes de las figuras, sería preciso identificar y explicar el significado de cada una con claridad en el pie. En las reproducciones histológicas se especificará el aumento y el método de tinción.

Si se reproducen fotografías o datos de pacientes, éstos no deben ser identificativos del sujeto. En todos los casos, los autores deben haber obtenido el consentimiento informado escrito del paciente que autorice su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel y en Internet en Revista de Medicina e Investigación.

Asimismo, los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir en la revista material (texto, tablas o figuras) publicado previamente. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material.

#### **4. Carta de presentación**

Los autores deben remitir una carta de presentación dirigida al Comité de Redacción de la revista en la que se informe sobre las características del manuscrito y la potencial relevancia de éste. Esta carta no debe incluirse en el mismo fichero que contiene el manuscrito, sino que debe enviarse en un archivo aparte en el apartado “Attach Files” del sistema de envío de manuscritos bajo la categoría “Carta de presentación”.

Se debe incluir el título del trabajo y la sección a la que se solicita la publicación. Asimismo, se incluirá la siguiente información:

##### *a) Originalidad del material*

Declaración de que el contenido del artículo es original y que no ha sido publicado previamente ni está enviado ni sometido a consideración a cualquier otra publicación, en su totalidad o en alguna de sus partes.

Revista de Medicina e Investigación no considerará para su publicación manuscritos que estén remitidos simultáneamente a otras revistas, ni publicaciones redundantes o duplicadas, esto es, artículos que se superpongan sustancialmente a otro ya publicado, impreso o en medios electrónicos. En este sentido, es obligación de los autores dar información sobre cualquier publicación previa o duplicada o la presentación de cualquier parte del trabajo en otra revista o medio de difusión.

Estas restricciones no son aplicables a los resúmenes publicados de comunicaciones, ponencias o conferencias presentados en reuniones científicas nacionales o internacionales.

Los autores deben ser conscientes que no revelar que el material sometido a publicación ha sido ya total o parcialmente publicado constituye un grave quebranto de la ética científica.

Del mismo modo, los autores que reproduzcan en su artículo materiales publicados previamente (texto, tablas o figuras) son los responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir en Revista de Medicina e Investigación dichos materiales. Los autores deberán haber obtenido autorización escrita tanto del autor como de la editorial que ha publicado este material y remitir copia de las mismas a Revista de Medicina e Investigación.

#### b) *Conflicto de intereses*

Declaración sobre aspectos de financiación o de cualquier otro tipo que pudiera llevar a un conflicto de intereses. Cuando los autores envían un manuscrito para publicación, son responsables de revelar todas las relaciones económicas y personales que pudieran sesgar su trabajo. Para prevenir la ambigüedad, los autores deben declarar explícitamente si existen o no conflictos de intereses, proporcionando detalles adicionales si es necesario en una carta que acompañe al manuscrito

#### c) *Autoría*

Declaración de que todos los autores han leído y aprobado el manuscrito y de que los requisitos para la autoría se han cumplido. Cada una de las personas que figure como autor de un artículo deberá haber participado de forma relevante en el diseño y desarrollo de éste como para asumir la responsabilidad de los contenidos y, asimismo, deberá estar de acuerdo con la versión definitiva del artículo.

Así, en general, para figurar como autor se deben cumplir los siguientes requisitos: haber contribuido sustancialmente a la concepción y diseño, o a la adquisición de datos, o al análisis e interpretación de los datos; haber escrito el borrador del artículo o haber revisado de manera crítica su contenido intelectual, y haber aprobado la versión que finalmente va a ser publicada. Cirugía Española declina cualquier responsabilidad sobre posibles conflictos derivados de la autoría de los trabajos que se publican en la Revista.

#### d) *Consentimiento informado*

Una declaración de la obtención del consentimiento informado de los pacientes. En el caso de que en el artículo se reproduzcan fotografías o datos de pacientes (incluyendo los nombres, iniciales, o números del hospital de los pacientes), éstos no deben ser identificativos del sujeto. En todos los casos, los autores deben haber obtenido el consentimiento informado escrito del paciente (o del padre o tutor en caso de pacientes menores) que autorice

su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel y en formato de libre acceso en Internet en Revista de Medicina e Investigación. Del mismo modo, se deberá declarar que se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación / divulgación para la comunidad científica.

## 5. Referencias

Se ordenarán y enumerarán por orden de aparición en el texto, con la acotación respectiva en superíndice, deben ir antes de los signos de puntuación si es el caso.

### 5.1 *Artículos de revista*

a) Apellidos e iniciales de los tres primeros autores, si son más agregar la leyenda et al. (punto), b) Título del artículo (punto), c) Nombre de la revista abreviado (punto), d) Año (punto y coma), e) Volumen, f) número, entre paréntesis (dos puntos), g) Primera y última página (separadas por un guión). Los nombres de las revistas deberán abreviarse como se indica en el Index Medicus.

Ejemplo:

Noguera A, Malo O, Sauleda J, et al. Inflamación sistémica durante las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2002;3:172-176.

### 5.2 Libros

a) Apellidos e iniciales de todos los autores. b) Título y subtítulo. c) Edición (si no es la primera), d) Ciudad (dos puntos), e) Casa editorial (punto y coma), f) Año (punto).

Ejemplo:

Mvoelkel NF, MacNee W. Chronic obstructive lung diseases. Hamilton: BC Decker Inc; 2002.

### 5.3 Capítulo de libro

a) Apellidos e iniciales de todos los autores del capítulo. b) Título del capítulo. c) Editores, autores o recopiladores del libro, d) Título del libro. e) Edición (si no es la primera). f) Ciudad. g) Casa editorial. h) Año. i) Páginas.

Ejemplo:

Weibel ER. The structural basis of lung function. In: West JB, (editor). Respiratory physiology: people and ideas. New York: Oxford University Press; 1996. p. 3-46.

### 5.4 Citas de Internet

Deberá ponerse la fecha de acceso seguido de la dirección URL.

Ejemplo:

Consultado el 15 de diciembre de 2012. <http://www.apa.org/monitor/octoo/workplace.html>

## 6. Motivos de rechazo

El incumplimiento de estas normas podrá ocasionar el rechazo del trabajo en cualquier momento del proceso editorial.

# Revista de Medicina e Investigación

## GUIDE FOR AUTHORS

Revista de Medicina e Investigación of the Universidad Autónoma del Estado de México contains sections with Original Articles, Review Articles, Scientific Letters, Art of Health, and Student Academic Space, with a variety of subjects submitted by different specialties, directed at the University community. All of these will be subjected to an external and anonymous review (peer review) procedure.

This Journal has full open access. All the articles will be accessible immediately and permanently to facilitate their reading and downloading. The permitted re-use is defined in accordance with the following licence for Creative Commons use: Creative

Commons Attribution-Non Commercial-No derivatives (CC BY NC-ND): for non-commercial purposes, allows others to distribute and copy the article, and include it in a collective work (such as an anthology), provided that the authorship is mentioned and that the article is not changed or modified.

### 1. Submission of manuscripts

Manuscripts should be submitted electronically through the Web <http://ees.elsevier.com/rmi/>, where the author will find all the information needed for sending. With this fast and simple method, the status of the article can be followed directly through the Web page during the entire review process. The manuscripts may be submitted in Spanish or in English.

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (for more information on this and copyright, see <http://www.elsevier.com/copyright>). As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. For more information see <http://www.elsevier.com/copyright>. Previously published works or works presented at the same time in other biomedical journals will not be accepted.

### 2. Types of manuscripts that may be published

#### 2.1. Editorials

Without exception, editing will be the responsibility of the Editorial Committee on a current topic, which may or may not refer to an article that is published in the same volume number of Revista de Medicina e Investigación. They normally are between 800 and 1,000 words with a maximum of 15 bibliographical references. A single author is preferred.

#### 2.2 Original Articles

Description of clinical studies, experiments, or techniques that contribute to broadening the understanding of surgery. The original articles must follow the format of Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. The maximum length of the text will be 2,500 words and up to 6 images or tables will be allowed. The inclusion of a structured abstract is required, in Spanish and English, with a length no greater than 250 words.

After the abstract, 3 to 8 keywords will be included. The maximum number of authors will be 8. In the case of manuscripts with more than 8 authors, the reason for this should be justified in the Cover Letter to the Editorial Board. If the original article is a clinical trial, Revista de Medicina e Investigación recommends that all of the authors register in a freely accessible public electronic registry as recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org/faq.pdf>). In this regard, all clinical trials are defined as a research project that prospectively assigns human subjects to a given intervention or group in order to study the cause and effect relationship between the intervention and a clinical result. The investigators who develop a randomised prospective trial must consult the latest version of the CONSORT criteria (Consolidated Standards of Reporting Trials) (<http://www.consort-statement.org/>) and include a flowchart of the type recommended by CONSORT detailing the distribution of subjects under study throughout the course of the study. Prospective and randomised studies must be clearly identified in the title and in the abstract of the article. Also, the registration number and the name in the registry must be included on the last line of the abstract. Studies may be registered in one of the following registries (or in other that comply with the ICMJE rules):

a) Clinical Trials: <http://www.clinicaltrials.gov/>

b) ISRCTN Register: <http://www.controlled-trials.com/isrctn/>

c) Netherlands Trial Register: <http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp>

d) UMIN Clinical Trials Registry: <http://www.umin.ac.jp/ctr>

### 2.3 Reviews

Revista de Medicina e Investigación will give special priority to review studies that focus on current subjects. The maximum length of the text will be 3,500 words and up to 6 images or tables will be allowed. The inclusion of an unstructured abstract is required, in Spanish and English, with a length no greater than 150 words. After the abstract, 3 to 8 keywords will be included.

If the authors perform a systematic review of the literature on a subject or a meta-analysis, they must adhere to the recommendations laid out by QUOROM (Quality of Reporting of Meta-analyses) (Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet*. 1999;354:1896-900) ([www.consort-statement.org/QUOROM.pdf](http://www.consort-statement.org/QUOROM.pdf)).

### 2.4. Scientific Letters

The Revista de Medicina e Investigación Editorial Board will evaluate the clinical descriptions that contain information that, because of its relevance, may have clear instructional value for readers of the journal. Studies of cases of 4 or fewer patients

may be included in which new aspects, relevant evaluations of the mechanisms of the disease, their diagnosis, or treatment are described. The maximum length will be 850 words and the test will not be structured into sections. Two images or tables will be accepted. The bibliography should be no longer than 10 references. Scientific articles will not be accompanied by an abstract. The maximum number of authors will be 5.

### 2.5. Art of Health

A space dedicated to a wide range of topics from the different specialities of the medical field that are associated with the state of the art.

### 2.6. Student Academic Space

A space dedicated to students in training, who are interested in publishing original or review articles in the Journal, with the characteristics established in Points: 2.2 and 2.3.

## 3. Manuscript preparation

The format of the manuscript must be presented in the following manner:

First page with the title

This page must contain the following information:

- Title, which must be concise but informative.
- Authors' first and last names, institution and city.
- Name, postal address, electronic mail, telephone and fax of the author who will receive correspondence.
- Support received for carrying out the study in the form of grants.
- Indicate if part of the manuscript's information was previously presented at a conference and specify its name, date and location.
- Include the number of words in the manuscript, excluding the first page with the title, the bibliography, images, and tables.
- The contribution of each one of the authors of the manuscript should be justified, specifying 2 or more of the following contributions by each author: Design of the study, Data acquisition and collection, Analysis and interpretation of the results, Writing of the article, Critical review, and approval of the final version.

This first page should not include the same file contained in the manuscript, but rather it should be sent in a separate file in the "Attach Files" section in the manuscript submission system under the category "1st page."

### Abstract

This is one of the most important sections in the manuscript because through this section, the basic information about the study is obtained in the bibliographic indexes. In *Revista de Medicina e Investigación*, it must have a maximum length of 250 words and it must be structured into 4 parts: Introduction, which indicates the objectives of the study; Materials and Methods, which describes the patient series, the laboratory and other methods used, and the nature of the study (randomised,

retrospective, experimental, etc.); Results, which will include the fundamental data with numerical values and their statistical significance; and Conclusions, where the main resolutions of the study are indicated succinctly.

In Reviews, the abstract does not have to be structured but should be equally informative on its content. The use of abbreviations will be avoided.

In all cases, the authors must also include the English version of the abstract.

Following the abstract, the authors must specify and identify 3 to 8 keywords that will help identifying the article when it is indexed in the databases. Terminology from "Medical Subject Headings" (MeSH Terms) from Index Medicus must be used, which can be consulted and downloaded at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>, as well as its translation to Spanish. If adequate terms are not found in MeSH due to recent introduction, the terms in common use can be used.

**Introduction** It will be concise and directly related to the work. It should contain the purpose of the work and summarise the logical basis for carrying it out. Only the most relevant references should be made and no aspect of the subject being addressed or data or conclusions about the work being published will be reviewed.

### Materials and Methods

The first paragraph of the Materials and Methods section must indicate the type of design (experimental, clinical, retrospective, prospective, observational, clinical trial, controlled or not, etc.) and the study's setting (multisite or not, type of centre, etc.).

The methods and procedures used will be identified in sufficient detail in order to allow the other investigators to reproduce the study. In the clinical trials, the method for randomisation will be identified. Also, the method used to calculate the sample size must be indicated, specifying the primary variable of the study and the estimations made for its calculation. In the statistical analysis, the methodology used must be explained.

When the experiments are presented in humans, the procedures that were followed must be in compliance with the ethical norms of the Committee responsible for human experimentation (institutional or regional) and with the principles of the 1975 Declaration of Helsinki, revised in 1983 and available at <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>. A photocopy of the corresponding Ethics Committee shall be provided. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether institutional and national standards for the care and use of laboratory animals were followed. Further guidance on animal research ethics is available from the International Association of Veterinary Editors' Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare (<http://www.veteditors.org/consensus-author-guidelines-on-animal-ethics-and-welfare-for-editors>).

### Results

Observations made with the Materials and Methods used will be conveyed, not interpreted. These data will be presented in a logical sequence and may be expressed in detail in the text or in the form of tables and images, but not repetitively in the text and in the tables or images.

## Discussion

The author or authors will attempt to offer their own opinions on the subject without repeating in detail the data provided in the Introduction or Results. The following are highlighted here: a) the significance and practical application of the results; b) considerations of the possible inconsistencies in the methodology and the reasons why the results may be valid; c) the relationship between similar publications and comparison among the areas of agreement and disagreement; and d) the indications and directives for future investigations, explaining new hypotheses when they are justified, clearly labelling them as such. Emphasis should be placed on the new and important aspects of the study and the conclusions that are reached.

## Acknowledgements

One or more acknowledgements can be made to persons whose intellectual contributions to the article do not justify including them as authors.

## Bibliographical references

References should follow Vancouver numbered style. These will be presented in Arabic numerals in the order in which they appear in the text with the corresponding correlating number. Numbering will always be in superscript in the article, whether or not it is accompanied by the name of the authors; when the authors are mentioned in the text, if the work was made by 2, both are mentioned, and if there are various authors, the first author will be cited followed by "et al.". The names of the journals should be abbreviated according to the study used in the Index Medicus, available at: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>.

Whenever possible, the inclusion of bibliographical references in textbooks and conference proceedings will be avoided. The use of imprecise phrases as bibliographical references and phrases such as "unpublished observations" or "personal communication" will be avoided, but they may be cited in parentheses within the text. The bibliographical references must be confirmed by comparison with the original documents, always indicating the first and last page of the citation.

The format for bibliographical references must follow the rules adopted by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org>).

## Tables

Each table will be presented at the end of the manuscript, after the bibliography, on a sheet that will include: a) number of the table according to its order of appearance in the text, also in Arabic numerals, but not sequential with the numbering for the images; b) corresponding label (title). They will try to be clear and without corrections. The symbols and abbreviations will always have an explanatory footnote. If symbols have to be used, they will use lower-case letters in superscript in alphabetical order.

## Images

Photographs, data graphs and diagrams are considered to be images. Each one will be in a separate archive, preferably in JPG or TIFF format. The figures will be published in colour or in black and white, as may be sent by the authors. The Journal's Editing Committee will reserve the right to refuse,

after informing the authors, the images that do not meet the necessary quality in order to obtain a good reproduction.

The graphs and diagrams will be made ensuring that their format is 9 x 12 cm or a multiple. The same rules as the photographs will be taken into account. Photographs, diagrams and graphs will be numbered consecutively together with the images.

The image's footer will be included on a separate page at the end of the manuscript after the bibliography or after the tables, if there are any, with the Arabic numeral that corresponds to the image. When symbols, arrows, numbers or letters are used to identify one or several parts of the images, the identity of each of them should be clearly identified in the footer. In histological reproductions, the level of magnification and the type of staining will be specified.

If photographs or patient data are reproduced, these should not be able to identify the subject. In all cases, the authors must have obtained written informed consent from the patient that authorizes publication, reproduction and dissemination on paper and electronically on the internet at *Revista de Medicina e Investigación*.

Also, the authors are responsible for obtaining the necessary permission for reproducing in *Revista de Medicina e Investigación* any previously published material (text, tables, or images.). This permission must be requested from both the author as well as the publisher that has published said material.

## 4. Introduction letter

The authors must send an introduction letter to the Editing Committee of the journal that indicates the manuscript's characteristics and its potential relevance. This letter should not include the same file contained in the manuscript, but rather it should be sent in a separate file in the "Attach Files" section in the manuscript submission system under the category "Introduction Letter."

It should include the title of the work and the section to which publication is being requested. Also, the following information will be included:

### a) Originality of the material

A declaration that the content of the article is original and that it has not been published previously nor has it been submitted for consideration to any other publication, in whole or in part.

*Revista de Medicina e Investigación* does not consider manuscripts that have been simultaneously submitted to other journals, redundant or duplicate publications for publication; that is, articles that substantially coincide with another work that is already published, printed, or in electronic media. In this regard, it is the authors' responsibility to provide information on any previous or duplicated publication or the presentation of any part of the work in another journal or means of communication.

These restrictions are not applicable to summaries published in reports, papers, or domestic or international scientific meetings. The authors must be aware of the fact that failure to reveal that the material submitted for publication has already been completely or partially published constitutes a serious violation of scientific ethics.

In the same manner, authors who reproduce previously published materials in their article (text, tables, or images) are responsible for obtaining the necessary permission to reproduce these materials in *Revista de Medicina e Investigación*. The authors must have obtained written authorization from both the author as well as the editorial staff that has published this material and supply a copy of these authorizations to *Revista de Medicina e Investigación*.

b) Conflict of interest

A declaration on funding or any other aspects that may lead to a conflict of interest. When the authors send the manuscript for publication, they are responsible for revealing all of the economic and personal interest that may bias their work. In order to avoid ambiguity, the authors must explicitly state whether there are any conflicts of interest or not, providing additional details in a letter that accompanies the manuscript.

c) Authorship

A declaration that all of the authors have read and approved the manuscript and that the authorship requirements have been met. Every person who appears as an author of an article must have participated in a meaningful manner in the design and development of the article in order to assume responsibility for the content and, in addition, must be in agreement with the final version of the article.

Therefore, in general, in order to appear as an author, the following requirements must be met: has contributed substantially to the conception and design, or the acquisition of data, or the analysis and interpretation of the data; has written the rough draft of the article or has critically edited its intellectual content; and has approved the final version that is to be published.

*Revista de Medicina e Investigación* does not assume any responsibility over the possible conflicts that arise from the authorship of the works published in the journal.

d) Informed consent

A declaration that informed consent has been obtained from the patients. In the event the article reproduces photographs or patient data (including the names, initials or hospital identification numbers) these should not identify the subject. In all cases, the authors must have obtained written informed consent from the patient (or from the parent or guardian in the case of minors) that authorises its publication, reproduction, and dissemination on paper and in freely available electronic format in *Revista de Medicina e Investigación*. In the same manner, it must declare that the protocols established by the respective health centers have been followed for accessing clinical history data for the purpose of carrying out this type of publication for the purpose of investigation/ dissemination to the scientific community.

5. References

References should follow Vancouver numbered style. These will be presented in the order in which they appear in the text with the corresponding correlating number in superscript. They must go before the punctuation signs, if applicable.

5.1 Journal articles

Last name and first initials separated by commas. All of the authors will be cited if there are 3, with only a comma placed between them, and a period after the last author; if there are 4 or more, only indicate the first 3 and add the expression "et al.". Then the title of the work is included in the original language and period at the end, abbreviation of the name of the journal, also followed by a period, year of publication followed by a period and comma, volume number after which two periods will be placed, and the first and last pages, separated by a hyphen. The names of the journals should be abbreviated according the study used in the *Index Medicus*.

Example:

Noguera A, Malo O, Sauleda J, et al. Inflamación sistémica durante las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2002;3:172-176.

5.2 Books

Last name and first initials of all authors (period), title and subtitle (period), edition, if it is not the first (period), city (colon), publisher (semi-colon), year (period).

Example:

Mvoelkel NF, MacNee W. Chronic obstructive lung diseases. Hamilton: BC Decker Inc; 2002.

5.3 Book chapter

Last name and first initials of all the chapter authors (period), chapter title (period, followed by "In:."), Editors, authors or compilers of the book (period), book title (period), edition, if it is not the first (period), city (colon), publisher (semi-colon), year (period), pages (period).

Example:

Weibel ER. The structural basis of lung function. In: West JB, (editor). *Respiratory physiology: people and ideas*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 3-46.

5.4 Internet site (page)

The date accessed should be given followed the URL address.

Example:

Last accessed 15 December 2012. Available from: <http://www.apa.org/monitor/octoo/workplace.html>

6. Rejection reasons

The Editorial Board will assess their comments and reserve the right to reject these works that are judged to be inadequate, as well as propose changes when it is considered necessary.