

Revista de
**Medicina e
Investigación**

Universidad Autónoma del Estado de México

Editorial

Mensaje editorial del Director
L. G. de Hoyos-Martínez

Efemérides

Una pequeña historia de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México
J. Mejía-Ortega

Artículos de Revisión

Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico
M. G. Enríquez-Mejía

Expresión génica y receptores hormonales en cáncer mamario. “El camino hacia la búsqueda de terapias preventivas”

J. G. Santillán-Benítez, et al.

Hipertrofia ventricular izquierda. Parte I

J. Águila-Marin

Cartas Científicas

Síndrome de Heterotaxia Visceral asociado a una cardiopatía compleja cianógena de flujo pulmonar aumentado y bloqueo atrioventricular completo: reporte de caso

J. O. Osorio-Díaz

Cáncer renal y embarazo, una decisión terapéutica difícil

J. R. Pérez

Arte de la Salud

Cara a cara

J. F. Osorio-Ocampo

Espacio Académico Estudiantil

Estudiantes de Medicina de la Facultad de Medicina de la UAMex, Pro Investigación A.C.

G. Conzuelo-Rodríguez, et al.



ELSEVIER

www.elsevier.es

www.uaemex.mx/revista



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 C.S. Luis Guillermo de Hoyos Martínez

Editora

Dra. en C. Araceli Consuelo Hinojosa Juárez

Comité editorial externo

Dr. Ruy Pérez Tamayo (El Colegio Nacional)

Dr. Ranulfo Romo (El Colegio Nacional)

Dr. Juan Manuel Alanís Tavira (Academia Mexiquense de Medicina)

Ph. D. Vanderlei Salvador Bagnato (Universidad de Sao Paulo)

Ph. D. Roberto Trujillo (Jhons Hopkins University MCC)

Dra. Sara Cortés Bargalló (AMFEM)

Ph. D. Joana Rosario (TruBios Clinical Research)

Dr. Javier Mancilla Ramírez (INPER)

Dr. Romeo Sergio Rodríguez Suárez (Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Hospitales de Alta Especialidad)

Dr. Francisco Ochoa Carrillo (Academia Mexicana de Cirugía)

Dr. Guillermo Gutiérrez Calleros (Neonatólogo Phoenix)

M.S.P. Gilberto Bernal Sánchez (Universidad Anáhuac)

Dr. Gabriel O'Shea Cuevas (Secretaría de Salud, ISEM)

Dr. Waliszewski Kubiak Stefan Marian (Universidad Veracruzana)

Esp. en Ped. Juan Márquez Jiménez (Academia Mexiquense de Medicina)

Esp. en Rehab. Beatríz Sidonio Aguayo (Instituto Nacional de Rehabilitación)

Esp. en Rehab. Juan Francisco Márquez Vázquez (Instituto Nacional de Rehabilitación)

Dr. Jorge Caraveo Anduaga (Instituto Nacional de Psiquiatría)

Dr. Ángel Romero Cárdenas (Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez)

Dr. Ángel Betanzos Reyes (Instituto Nacional de Salud Pública de México)

Dr. Horacio Reyes Vázquez (Programa de CAALMA)

Dr. Hugo Mendieta Zerón (CICMED)

Dr. Armando Muñoz Valencia (Centro Médico de Toluca)

Dra. Mayté Vallejo Allende (Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez)

Dra. Ana Cecilia Rodríguez de Romo (Departamento de Historia de la Medicina, Facultad de Medicina, UNAM)

Comité editorial interno

M. en C.S. Luis Guillermo de Hoyos Martínez

Esp. en Psiq. Jesús Bermeo Méndez

Dra. en C. Araceli Consuelo Hinojosa Juárez

Esp. en M.I. Alfredo Cabral Casas

Esp. en M.F. Jorge Francisco Osorio Ocampo

Esp. en C. Manuel Enrique Muñoz Rogel

Esp. en M.I. Graciela Moreno Aguila (Facultad de Medicina)



ELSEVIER

Editado por:

Masson Doyma México, S.A.

Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,

Col. Actipán, C.P. 03230,

Del. Benito Juárez, México D.F.

Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

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_fmex@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: en trámite. El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de los autores. Todos los derechos reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de los Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista electrónica puede ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico ni traducida a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.



Contenido

Editorial

- Mensaje editorial del Director 1
L. G. de Hoyos-Martínez

Efemérides

- Una pequeña historia de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma
del Estado de México 2
J. Mejía-Ortega

Artículos de Revisión

- Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico 8
M. G. Enríquez-Mejía
Expresión génica y receptores hormonales en cáncer mamario.
“El camino hacia la búsqueda de terapias preventivas” 17
J. G. Santillán-Benítez, Á. Quiroz-Ordóñez, H. Mendieta-Zerón y L. M. Gómez-Oliván
Hipertrofia ventricular izquierda. Parte I 25
MJ. Águila-Marín

Cartas Científicas

- Síndrome de Heterotaxia Visceral asociado a una cardiopatía compleja
cianógena de flujo pulmonar aumentado y bloqueo atrioventricular
completo: reporte de caso 31
J. O. Osorio-Díaz
Cáncer renal y embarazo, una decisión terapéutica difícil 34
J. R. Pérez

Arte de la Salud

- Cara a cara 38
J. F. Osorio-Ocampo

Espacio Académico Estudiantil

- Estudiantes de Medicina de la Facultad de Medicina de la UAMex,
Pro Investigación A.C. 40
G. Conzuelo-Rodríguez, et al.



Contents

Editorial

- Editorial message from the Director 1
L. G. de Hoyos-Martínez

Today's anniversaries

- A brief history of the Department of Medicine of *Universidad Autónoma del Estado de México* 2
J. Mejía-Ortega

Review Articles

- Systemic lupus erythematosus pathophysiology 8
M. G. Enríquez-Mejía
- Gene expression and hormonal receptors in breast cancer “The road to finding preventive therapies” 17
J. G. Santillán-Benítez, Á. Quiroz-Ordóñez, H. Mendieta-Zerón y L. M. Gómez-Oliván
- Ventricular hypertrophy. Part I 25
MJ. Águila-Marín

Scientific Letters

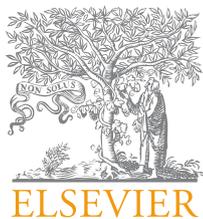
- Visceral heterotaxy syndrome associated with complex cyanotic heart disease increased pulmonary flow and complete atrioventricular block. Case report 31
J. O. Osorio-Díaz
- Kidney cancer and pregnancy, a tough therapeutic decision 34
J. R. Pérez

Health art

- Face to Face 38
J. F. Osorio-Ocampo

Student academic space

- Medical Students for Research C.A. 40
G. Conzuelo-Rodríguez, et al.



Revista de
**Medicina e
Investigación**

www.elsevier.es



EDITORIAL

Mensaje editorial del Director

Editorial message from the Director

La Comunidad de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMex), se congratula por la aparición de la Revista de Medicina e Investigación UAEMex, la cual emerge como un recurso muy útil para mirar el esfuerzo y la inteligencia de universitarios comprometidos con su tiempo. Y es precisamente con el ejercicio de la lectura de la obra de cada uno de ellos que se logra una pedagogía colectiva, que permite el aprendizaje de todos, sin embargo lo más valioso se tendrá cuando en conjunto seamos capaces de fortalecer el ánimo que se traduzca en generar una mayor riqueza a nuestro actuar cotidiano, lo anterior permitirá asegurar un futuro más promisorio, ya que este es el fiel resultado de la concreción de los hechos realizados en el presente. Sin embargo, es claro que primero tenemos que imaginarlo para posteriormente construirlo y no olvidar, que la imaginación nace y crece impulsada por la inspiración. Consideramos que un objetivo fundamental de este proyecto se cumple a cabalidad, el cual seguramente se reforzará con la aparición de cada ejemplar al mantener como elementos centrales la inspiración que será capaz

de forjar nuevas ideas que nacerán de los lectores inteligentes y conscientes, para quienes va dirigida esta obra.

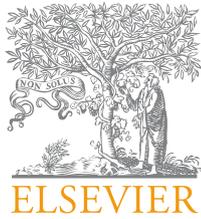
Es pertinente señalar que esta revista se ha concebido con el deseo unánime de guiar voluntades que permitan seguir mejorando el trabajo, el cual indudablemente se traducirá en generar mejores condiciones de salud para la población mexicana.

Creemos en el incuestionable valor del conocimiento como esencia para crecer, y que lo expresado en esta revista se sustenta fundamentalmente en una investigación científica de alta calidad, impregnada de un gran sentido humanístico.

Patria, Ciencia y Trabajo

L. G. de Hoyos-Martínez
Director

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



Revista de
*Medicina e
Investigación*

www.elsevier.es



EFEMÉRIDES

Una pequeña historia de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México

A brief history of the Department of Medicine of Universidad Autónoma del Estado de México

J. Mejía-Ortega*

Maestro de Inmunopatología por 40 años.

Hablar de nuestra Facultad es muy difícil puesto que aun cuando se describan sucesos, siempre se quedará uno corto e imposible de describir la historia de nuestra querida Facultad.

En esta ocasión nos remontaremos a la época de la Colonia, en donde Hidalgos españoles llegaban a la Nueva España a llenarse de riquezas, en el Valle del Tollocan existió Don Domingo Serrano y su esposa Bruna Díaz Muñoz, quienes en 1736 les donaron a las Carmelitas descalzas una vieja casona que estaba muy alejada del centro de la población, en donde se establecería un Beaterio para niñas educandas, hijas de españoles y una que otra hija de indígenas. Esta casona tenía las siguientes colindancias: al oriente con los terrenos de la Sra. Manuela de la Villaseca y Don Miguel de Bedolla, al poniente un camino real que conducía hasta la población de Calimaya, al norte terreno baldío de Don Antonio Frías en donde muchos años más tarde se construyó la terminal de autobuses, al sur un callejón oscuro y estrecho que llevaba al lejano Metepec (fig. 1).

Después de la Independencia el Estado de México era enorme con una extensión de 115,000 Km² que abarcaba parte del Estado de Guerrero, Morelos, Tlaxcala y el Distrito Federal. La capital del naciente Estado se estableció en



Figura 1 Antigua Beaterio.

* Autor para correspondencia: fmejiagarduno@yahoo.com.mx. (J. Mejía-Ortega).



Figura 2 San Agustín de las Cuevas.



Figura 3 Colegio seminario.



Figura 4 Toluca de San José 1830.

diferentes lugares, el más conocido fue en San Agustín de las Cuevas, hoy Tlalpan, en donde se estableció por primera vez el Instituto Literario en una vieja casona de Don Vicente José Villada y por ser dirigido por religiosos, inicialmente se llamó Colegio Seminario cuyo primer director fue el Presbítero José de Jesús Padierna, muy poco tiempo duró este Instituto puesto que la población en la región del Tollocan estaba aumentando, siendo ya cerca de 5,000, el 95% indígenas y el 5% de Hidalgos españoles (figs. 1-3).

En 1830 nace Toluca de San José, su Gobernador que venía de San Agustín de las Cuevas, Don Lorenzo de Zavala médico de profesión y muy liberal, con los conceptos muy claros que surgieron en la voz de Don José María Luis Mora, expropió el antiguo Beaterio y se instaló en el Instituto Literario. En la figura 4 se presenta esta entidad a partir de 1833.

Es necesario mencionar que aunque corta la estancia del Instituto Literario en el foro de la Capital, tuvo alumnos sobresalientes como el poeta Cubano José María Heredia, quien posteriormente fue uno de los brillantes directores de dicho Instituto; Don Miguel Blanco, quien llegó a ser Ministro de Guerra de Don Benito Juárez; y Don Plutarco González,

prócer de la Reforma; luchando activamente con Don Benito Juárez fue Leonardo Francisco Antonio Guzmán Montes de Oca, originario de Tenango del Valle, quien posteriormente adoptó el nombre de León Guzmán.

Un hombre muy importante de la época, sin conocimientos de la ingeniería pero excelente constructor, que estaba encargado de la construcción de los Portales de la ciudad, fue invitado a remozar el viejo Beaterio y actual Instituto Literario, hablamos de Don José María González Arratia, quien también fue director del mismo (figs. 5 y 6).

Como se verá son muchos los datos que se pueden describir, queriendo decir que son los más importantes, pero sería un gran error si así lo aceptara ya que hay muchos que se escaparían. Por los cercanos 1860 hubo un Gobernador, Don Francisco Modesto de Olaguibel que se asesoró por un brillante hombre, Ignacio Ramírez "El Nigromante", estando como director del Instituto Literario Don Felipe Sánchez Solís, dándole una enorme brillantez a nuestro Instituto se creó el decreto de que de cada Municipio podía becar a un alumno que vendría a estudiar al Instituto Literario. De Tixca, Estado de México, hoy Guerrero, ganó la beca el niño



Figura 5 José Ma. González Arratia.



Figura 6 Portales de Toluca.



Figura 7 Ignacio Manuel Altamirano.



Figura 8 Lic. Adolfo López Mateos.

Ignacio Manuel Omobomo Serapio, llegando a los 14 años y mostrando un enorme deseo de aprender, tanto que se ganaba la vida dando clases de francés, su padre, trabajador de la familia de españoles con el apellido Altamirano, creyó necesario el cambio del apellido y ahí surgió el de Ignacio Manuel Altamirano que fue poeta, escritor, orador, licenciado, Embajador y tantos y tantos títulos que tuvo este gran hombre (fig. 7).

Nuestro Instituto Literario ha tenido como alumnos hombres brillantes, sólo mencionaré algunos, pidiendo disculpas a los que no son nombrados: Gumersindo Mendoza, estudiante de Farmacia y Botánica, oriundo de Acambay, cuando

al morir el Dr. Río de la Loza fue sustituido por él en todos sus cargos; el joven Nicolás San Juan que al terminar su bachillerato en el Instituto emigró a la Ciudad de México, estudiando medicina, siendo un excelente Gineco-obstetra y cirujano; Don Maximiliano Ruíz Castañeda, investigador, científico que participó en el descubrimiento de la vacuna del tifo, también oriundo de Acambay; Fernando Ocaranza; Horacio Zúñiga, entre otros.

En 1886 se llamó Instituto Científico y Literario, en 1926 llegó el jovencito Adolfo López Mateos y estudiando su bachillerato le tuvo tanto amor a su Instituto que una vez caminando por los pasillos, la nombró la “Casa de los 100 arcos”, fue tan brillante la carrera de este hombre que ha sido uno de los mejores Presidentes que ha tenido el País. Otro alumno excelente, Don Gustavo Baz Prada que no alcanzaría espacio para hablar de este hombre brillante como médico y como Gobernador (figs. 8-12).

Por los años 50's empezó la inquietud de aumentar otra carrera al Instituto puesto que eran muy escasas, se pensó en la Escuela de Medicina, inquietud que clarificaron el último director del Instituto, Don Juan Josafat Pichardo, el Gobernador en turno, Salvador Sánchez Colín y el ya futuro Presidente Don Adolfo López Mateos; ellos invitaron a un grupo de jóvenes médicos inquietos y entusiastas que serían los primeros maestros y fueron: Dr. Mario C. Olivera, quien fue el primer Director, el Dr. Jorge Hernández García, el Dr. Enrique Castro, el Dr. Samuel Pérez, el Dr. Guillermo Ortiz Garduño, el Dr. Eduardo Hernández y el Dr. Gustavo Estrada Ocampo, todos ellos fundaron la Escuela de Medicina del Instituto Científico, Literario y Autónomo el 3 de marzo de 1955, es importante mencionar que al año siguiente el antiguo ICLA pasó a ser la Universidad Autónoma del Estado de México (figs. 13 y 14).

Como en ese tiempo los estudiantes que querían ser médicos tenían que emigrar a la Ciudad de México para llevar a cabo sus estudios. Como era una escuela naciente no todos le tuvieron confianza pero si ingresaron arriba de 20 y sólo se titularon 8, destacándose los nombres de José Antonio Hernández Galván, que fue el primer estudiante que presentó su examen recepcional, Pediatra que aún sigue laborando; Dr. José León Victoria Moreno, Cardiólogo de profesión y la Dra. Esthela Ortiz Romo, que aún sigue laborando como maestra de la Facultad, los otros 5 seguramente



Figura 9 “Casa de los Arcos”.



Figura 10 “Casa de los Arcos”.



Figura 11 “Casa de los Arcos”.



Figura 12 Dr. Gustavo Baz Prada.



Figura 15 Primera generación de alumnos.



Figura 13 ICLA 1955.



Figura 16 Ex-directores.



Figura 14 Maestros Fundadores.

hicieron todo lo indispensable para darle brillantez a su carrera y poner en alto a nuestra querida Facultad (fig. 15).

De tal importancia es mencionar a los médicos que han ocupado la Dirección durante estos 57 años de la vida de nuestra Facultad y han puesto todo el empeño en su desarrollo, crecimiento y brillantez vigilando siempre que los alumnos egresados pongan en práctica sus conocimientos para beneficio de todos y cada uno de nuestros enfermos; el primer director, Dr. Mario C. Olivera Gómez-Tagle Fundador; el Dr. Jorge Hernández García y el Dr. Guillermo Ortiz Garduño que posteriormente fueron 2°, 3° y 4° Rector de la Universidad; el 4° director que amó tanto a su Facultad y murió siendo maestro de la misma fue el Dr. Ramón Arrizabalaga Amarelo, a partir de entonces los directores han sido ex-alumnos de la misma Facultad; siendo el 5° director, el Dr. Alberto Hardy Pérez, seguido por el Dr. Miguel



Figura 17 Dr. Jerónimo Amado López Arriaga.



Figura 19 M. en C.S. Luis Guillermo de Hoyos Martínez.



Figura 18 Dr. Isidro Roberto Camacho Beiza.

Barrera García, siendo el 7° el Dr. Wilfrido Lara Garduño, seguido del Dr. Javier Sánchez Guerrero, Dra. Esthela Ortiz Romo, Dr. Ezequiel Jaimes Figueroa, Dr. José Ma. Pérez Avilés, Dr. Gerardo Huitrón Bravo, Dr. Amado López Arriaga, Dr. Roberto Camacho Beiza y nuestro actual director el Dr. Luis Guillermo de Hoyos Martínez (figs. 16-19).

Vaya un recuerdo afectuoso y solemne para aquellos que ya no se encuentran entre nosotros como son: Mario C. Olivera Gómez-Tagle, Ramón Arrizabalaga Amarelo, Wilfrido Lara Garduño y José Ma. Pérez Avilés, tantos y tantos maestros y ex-alumnos que los han seguido (fig. 20).

Nuestra querida Facultad de Medicina fundada en el Instituto Científico y Literario que pasó al actual hermoso edificio que hoy conocemos, en cuyos jardines han caminado más de 50 generaciones de médicos (figs. 21-23).

Venimos de una gran Universidad con una historia admirable desde que fue Colegio Seminario, Instituto Literario,

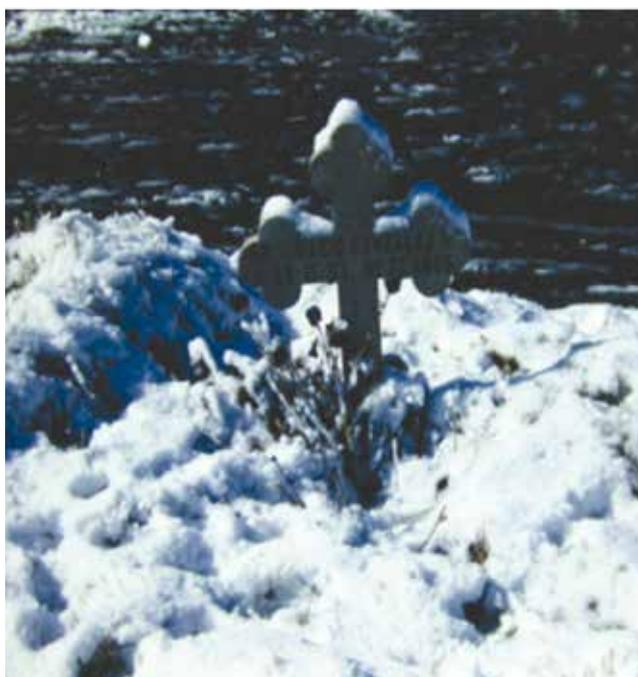


Figura 20 Cruz *in Memoriam*.



Figura 21 Nueva Facultad.



Figura 22 Alumnos en el jardín.



Figura 23 Alumnos en el jardín

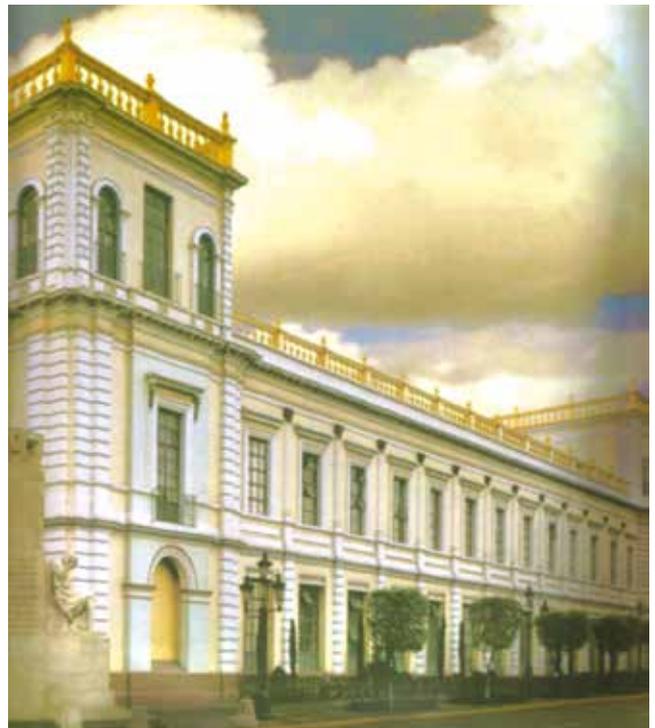
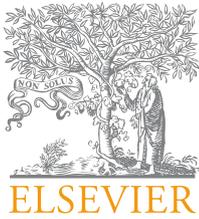


Figura 24 Universidad Autónoma del Estado de México.

Instituto Científico y Literario, y en 1943 Instituto Científico Literario y Autónomo que en 1956 pasó a ser la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMex) que ha dado grandes hombres en todas sus carreras, en todos los tiempos. Ex-alumnos llenémonos de orgullo (fig. 24).



Revista de
**Medicina e
Investigación**

www.elsevier.es



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico

M. G. Enríquez-Mejía

Laboratorio de Genética, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Méx, México

PALABRAS CLAVE

Lupus eritematoso sistémico;
Autoinmunidad;
Autoantígenos;
Apoptosis; México

Resumen El lupus eritematoso sistémico (systemic lupus erythematosus, LES) es una enfermedad autoinmunitaria en la que los órganos, tejidos y células se dañan por adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. La radiación ultravioleta es el factor ambiental más ligado a lupus; y provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras células o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas. El factor genético es importante pero no suficiente para causar la enfermedad, la tasa de coincidencia en gemelos monocigotos es de 25% aproximadamente y 2% en gemelos dicigotos, se han identificado diversos genes en familias que tienen múltiples miembros con lupus, principalmente en el locus 8. Lupus es más frecuentes (hasta 10 veces) en los familiares de los pacientes con LES que en la población general, genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) particularmente HLA-A1, B8 y DR3 se han ligado a lupus. Se han identificado locus que promueven lupus en ratones, se designan Sle1, Sle2 y Sle3. Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena son los anticuerpos más extensamente estudiados en lupus, los anticuerpos anti-DNA constituyen un subgrupo e anticuerpos antinucleares que pueden unirse al DNA de una cadena, al DNA de doble cadena o a ambos y suelen ser anticuerpos IgM o IgG. Las células apoptóticas fueron inicialmente vinculadas con el LES, cuando se demostró que los autoantígenos del LES se concentraban dentro y en la superficie de los gránulos de las células apoptóticas, implicando a la célula apoptótica como una fuente de antígenos. Dentro de los autoanticuerpos que se unen a las células apoptóticas se encuentran: anticromatina y antifosfolípidos. Por otra parte, los antígenos en los cuerpos apoptóticos sufren modificaciones post traduccionales, que podrían resultar en la producción de antígenos de importancia. Existe bastante evidencia para afirmar que las células apoptóticas no son inmunológicamente neutras, sino que, dependiendo del microambiente en el que el proceso se lleve a cabo, del tipo de célula presentadora y además de la presencia o ausencia de señales de peligro, éstas son tolerogénicas, o bien, inmunogénicas. El sistema inmunológico utiliza la apoptosis para eliminar los clones autorreactivos de células B y T, por lo que los defectos de este sistema contribuirían a la persistencia de estos clones y podrían provocar enfermedades autoinmunes. El gen Scl-3 que tiene un rol en el control de la apoptosis, acelera el LES, y además activa las células dendríticas, con aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias. En pacientes con LES se observa una cantidad aumentada de células apoptóticas. Se ha demostrado que el balance del TNF-alfa y su inhibidor soluble es alterado a favor de este último en lupus activo, esto apoya la idea de que la actividad disminuida del TNF-alfa es asociada con un incremento en la actividad lúpica. Los niveles séricos de IL-10 se encuentran elevados en pacientes con lupus y se correlacionan con actividad; Los niveles séricos de interferón alfa también se encuentran elevados en pacientes lúpicos.

* Autor para correspondencia: Laboratorio de genética, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Colón esq. Paseo Tollocan s/n, Toluca de Lerdo, C.P. 50120, Méx, México.
Correo electrónico: lupityk@hotmail.com (M.G. Enríquez-Mejía)

KEYWORDS

Lupus erythematosus;
Autoimmune;
Autoantigens;
Apoptosis; Mexico

Systemic lupus erythematosus pathophysiology

Abstract Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease in which organs, tissues and cells are damaged by immune complexes. Ultraviolet radiation is the environmental factor most linked to lupus, and causes exacerbation in 70% of patients to increase apoptosis of keratinocytes and other cells or by altering the DNA and intracellular proteins so they become antigenic. The genetic factor is important but not sufficient to cause disease, the coincidence rate in monozygotic twins is approximately 25% and 2% in dizygotic twins, several genes have been identified in families with multiple members with lupus, mainly in the locus 8. Lupus is more common (10 times) in relatives of patients with SLE than in the general population, genes of the major histocompatibility complex (MHC) particularly HLA-A1, B8 and DR3 have been linked to lupus. Loci have been identified which promote lupus in mice, are designated Sle1, Sle3 and SLE2. Anti-dsDNA antibodies are the most extensively studied in lupus anti-DNA antibodies are a subgroup and antinuclear antibodies that can bind to DNA to double-stranded DNA or both and are usually IgM or IgG antibodies. Apoptotic cells were initially associated with SLE, when it was shown that SLE autoantigen concentrated within and on the surface of apoptotic cells granules, involving the apoptotic cell as a source of antigens. Among the autoantibodies that bind apoptotic cells are: anticromatina and phospholipid. Furthermore, antigens in the apoptotic bodies undergo post translational modifications which could result in the production of important antigens. There is enough evidence to say that apoptotic cells are not immunologically neutral, but, depending on the microenvironment in which the process is carried out, presenting cell type and besides the presence or absence of danger signals, these are tolerogenic, or immunogenic. The immune system uses to eliminate apoptosis of autoreactive B-cell clones and T so that defects in this system contribute to the persistence of these clones and could cause autoimmune diseases. Scl-3 gene has a role in the control of apoptosis, accelerates the LES, and also activates dendritic cells, with increased secretion of pro-inflammatory cytokines. In patients with SLE observed an increased number of apoptotic cells. It has been demonstrated that the balance of TNF-alpha and its soluble inhibitor is altered in favor of the latter active lupus, this supports the idea that the decreased activity of TNF-alpha is associated with increased activity in nephritis. Serum levels of IL-10 are elevated in patients with lupus and correlate with activity; Serum alpha interferon also are elevated in SLE patients.

Definición y prevalencia

El lupus eritematoso sistémico (*systemic lupus erythematosus*, LES) es una enfermedad autoinmunitaria en la que los órganos, tejidos y células se dañan por adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. Hasta 90% de los casos corresponden a mujeres en edad reproductiva, pero existe predisposición en ambos sexos, en todas las edades y en todos los grupos étnicos. Su prevalencia en Estados Unidos es de 15 a 50 por 100,000 habitantes; es mayor en personas de ascendencia africana. En Estados Unidos el número de personas con lupus excede 250,000. La supervivencia a 4 años en 1950 era del 50%, ahora se alcanza un 80% a los 15 años; aun así un paciente que es diagnosticado a los 20 años de edad, tiene de 1 a 6 oportunidades más de morir a los 35 años, que un individuo sano ya sea por lupus en sí mismo o infección¹.

Factores genéticos y epidemiológicos

Partiendo de la premisa de que el 90% de los pacientes con lupus son mujeres, se intentó atribuir a las hormonas femeninas un papel preponderante en el desarrollo de la enfermedad, así como por el contrario las hormonas masculinas y el cromosoma Y proveen un efecto protector. Incluso se han

realizado estudios en mujeres menopáusicas que reciben terapia de sustitución hormonal con estrógenos conjugados y progesterona, dejando claro que aumenta el riesgo de padecer la enfermedad en ellas en comparación con las que no recibieron hormonas, más no se puede a la fecha establecer con claridad el papel de las hormonas en la promoción del lupus².

Por otra parte, se sabe que numerosos fármacos son capaces de inducir una variante de lupus llamado lupus farmacológico, principalmente quinidina, procainamida e hidralazina. En esta forma de lupus, las manifestaciones dermatológicas y articulares son frecuentes y las manifestaciones renales y neurológicas son muy raras³.

Usualmente se relaciona el antecedente de enfermedades virales con síntomas similares en un periodo previo a la aparición del lupus; por lo que se ha convertido en un reto el identificar el agente causal en particular, y hasta la fecha sólo se ha podido asociar en parte al virus Epstein-Barr. Se ha demostrado asociación temporal entre la infección por virus Epstein-Barr y la aparición de manifestaciones lúpicas⁴.

La radiación ultravioleta es el factor ambiental más ligado a lupus; y provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras

células, o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas. La fotosensibilidad es un criterio del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación de la enfermedad, demostrando con esto la importancia de este factor ambiental.

El factor genético es importante pero no suficiente para causar la enfermedad, la tasa de coincidencia en gemelos monocigotos es de 25% aproximadamente y 2% en gemelos dicigotos⁵, se han identificado diversos genes en familias que tienen múltiples miembros con lupus, principalmente en el locus 8⁶.

Lupus es más frecuentes (hasta 10 veces) en los familiares de los pacientes con LES, que en la población general. Se ha demostrado asociación de LES con antígenos HLA clase 2 (HLA-DR2 y DR3) tanto en raza blanca como negra; así como con enfermedades hereditarias por deficiencia de complemento: C1r, C1s, C1, INH, C4, C2, C5 y C8, principalmente con deficiencia de C2. La deficiencia parcial de C2 en heterocigotos es también más frecuente, del 6% en LES vs 1% en normal. Esta anomalía congénita se asocia con HLA-A10 y HLA-B18⁷.

Genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) particularmente HLA-A1, B8 y DR3 se han ligado a lupus, la respuesta de los linfocitos T al antígeno es desencadenada cuando el receptor de la molécula en la superficie de la célula T reconoce el complejo formado por el antígeno y el péptido del CMH en la superficie de la célula presentadora de antígeno (CPA). Diferentes tipos de células del sistema inmune actúan como presentadoras de antígeno tales como los linfocitos B, células dendríticas (CD) y macrófagos. El genotipo del CMH determina cuáles moléculas estarán disponibles para los antígenos presentados y consecuentemente serán reconocidas por las células T, por tal motivo determinados genes del CMH se asocian con un riesgo mayor de desencadenar la respuesta inmune contra antígenos propios y padecer enfermedades como lupus⁸.

Se sabe que alelos sin aparente rol de actividad pueden causar deficiencias de uno de los componentes iniciales del sistema del complemento C1q, C2 o C4 y son un importante factor de riesgo para lupus. Estudios familiares han identificado genes fuertemente ligados a la presencia de lupus, muchos de estos genes contribuyen también a deficiencias del sistema inmune, como por ejemplo la identificación de la relación entre lupus y polimorfismos de nucleótidos individuales en 2 genes relacionados al interferón (factor 5 regulador de interferón y tirocin cinasa 2)⁹.

Se han identificado locus que promueven lupus en ratones, se designan Sle1, Sle2 y Sle3, éstos contienen genes que promueven tolerancia inmunológica disminuida para autoantígenos nucleares, hiperactividad de células B y desregulación de células T, respectivamente, el cluster de Sle1 contiene genes similares en las regiones 1q21-23 y 1q41 relacionado con lupus en humanos⁹.

Anticuerpos en lupus

De todos los órganos que pueden resultar afectados en el lupus, se han desarrollado estudios de forma más intensa en los riñones y la piel, en ambos casos predominan los fenómenos inflamatorios, el depósito de anticuerpos y factores del complemento¹⁰.

En 1967 se mostró que los riñones de los pacientes con nefritis lúpica contenían anticuerpos de DNA de doble cadena nativos, identificados como autoanticuerpos y conservando la capacidad de unirse a cualquier antígeno, en este caso a las células y tejidos de los pacientes lúpicos¹⁰.

Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena son los anticuerpos más extensamente estudiados en lupus, los demás participan en manifestaciones clínicas particularmente anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, dermatosis y lupus neonatal¹⁰.

Los anticuerpos anti-DNA constituyen un subgrupo e anticuerpos antinucleares que pueden unirse al DNA de una cadena, al DNA de doble cadena o a ambos y suelen ser anticuerpos IgM o IgG¹⁰.

Los anticuerpos anti-DNA de una sola cadena pueden unirse a las bases púricas o pirimidicas de DNA, a los nucleósidos, nucleótidos, oligonucleótidos, así como la cadena de ribosa-fosfato que constituye el esqueleto de una hebra de DNA. Por el contrario, los anticuerpos anti-DNA de doble cadena sólo pueden unirse a la poliribosa-fosfato, a los pares de bases de bases desoxiguanosina-desoxicitidina y desoxiadenosina-desoxitimidina, y a algunas conformaciones especiales de la doble hélice¹⁰.

La mayoría de las personas sanas tienen en su suero inmunoglobulinas IgM anti-DNA de una sola cadena, que pertenecen a los autoanticuerpos naturales presentes en todas las personas. Estos anticuerpos tienen una baja afinidad hacia el DNA y otros autoantígenos como la tiroglobulina o la mioglobina. Por el contrario, la IgG anti-DNA de doble cadena no suele estar presente en los individuos sanos, y muestra una alta afinidad hacia el DNA y otros antígenos. Además son capaces de fijar moléculas del complemento, y los complejos que forma contienen secuencias de aminoácidos que les confieren su patogenicidad¹¹.

Desde su descubrimiento se han puesto a punto numerosas técnicas de detección. La dificultad en la obtención de DNA marcado y el coste de las instalaciones radioactivas condujeron rápidamente al desarrollo de métodos alternativos como análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) y la prueba de la *Crithidia luciliae* (protozoo que contiene un DNA circular al que se fija específicamente el anticuerpo anti-DNA), originando fluorescencia en presencia de isocianato de fluoreceína¹².

A partir de esto, su patogénesis en el LES ha sido confirmada, son altamente específicos y están presente en el 70% de los pacientes con lupus pero en menos del 0.05% de la población sana o pacientes con otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide. Niveles altos de anticuerpos anti-DNA de doble cadena tiende a reflejar actividad lúpica, pero no en todos los casos. El 80% de los pacientes que tienen niveles altos en suero y enfermedad subclínica, desarrolla el padecimiento en los 5 años posteriores a la detección¹³.

En estudios de biopsias renales *postmortem* de pacientes con lupus, se detectó IgG unida a un gran número de antígenos distintos al DNA, entre ellos Ro (un complejo de ribonucleoproteínas), La (una proteína unida al RNA), C1q (la subunidad C1 del complemento) y Sm (partículas nucleares constituidas de distintos polipéptidos). El hecho de haber detectado estos anticuerpos en biopsias renales *postmortem* no probó su papel en el desarrollo de nefritis lúpica, más dio pie para investigar el rol de cada uno de éstos en el desarrollo del lupus¹³.

Más que causar inflamación, estos anticuerpos tienden a depositarse en algún tejido sólo después de que por medio de apoptosis se hayan expuesto los antígenos nucleares de las células inflamadas.

Los anticuerpos anti-Ro y anti-La fueron descritos por Clark y Reichlin en 1969 y posteriormente en 1975 por el grupo de Tan, éstos tienen interés porque se asocian a formas fotosensitivas de lupus y a síndrome de Sjögren. Los antígenos Ro/SSA y La/SSB son complejos ribonucleoproteicos de pequeño tamaño, que se localizan en el núcleo y el citoplasma.

La presencia de anticuerpos anti-Ro en pacientes con lupus embarazadas tiene relevancia clínica, porque los autoanticuerpos maternos atraviesan la placenta y son capaces de inducir fibrosis del sistema de conducción y causan bloqueo cardíaco congénito; el mecanismo exacto como inducen esta alteración se desconocen. La presencia de autoantígenos en la superficie de cardiomiocitos determina una mayor disponibilidad antigénica en la superficie celular y la presencia de autoanticuerpos maternos en etapas tempranas del embarazo, induce apoptosis de las células que se van a diferenciar en el sistema de conducción cardíaco y eso determina el bloqueo cardíaco congénito^{14,15}.

Los anticuerpos contrarreceptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) se han implicado en actividad lúpica en el sistema nervioso central¹⁶. El receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) es uno de los principales receptores de los aminoácidos relacionados con la excitación neuronal. Este receptor estimula la secreción de la hormona luteinizante, al facilitar la secreción de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH). Diversos estudios han demostrado en el suero y tejido cerebral de pacientes lúpicos anticuerpos contra los receptores de DNA y NMDA; se ha observado que tras la administración endovenosa a ratones de estos anticuerpos, se produce daño a nivel de hipocampo y deterioro cognitivo¹⁶.

Daño tisular mediado por autoanticuerpos en lupus

La mayoría de los estudios de daño tisular mediado por autoanticuerpos en pacientes con lupus se han enfocado a los anticuerpos anti-DNA de doble cadena, esencialmente para nefritis lúpica. Existen 2 teorías principales, ambas comentan que los anticuerpos anti-DNA de doble cadena por sí solos, no determinan el punto crítico del daño tisular¹⁷.

El DNA de doble cadena extracelular se encuentra principalmente en forma de nucleosomas, mismos que son fragmentos de cromatina que se liberan de las células cuando se encuentran en apoptosis. Berden et al. han propuesto que los anticuerpos anti-DNA de doble cadena en pacientes con lupus, migran a nucleosomas para entrar al torrente sanguíneo, estos complejos anticuerpo-nucleosoma se depositan en la membrana basal glomerular¹⁷. Estos inmunocomplejos activan el sistema del complemento, lo que da inicio a la glomerulonefritis. Esta serie de eventos han sido demostrados en modelos animales¹⁸. Los anticuerpos IgG han sido observados por métodos de microscopía electrónica, localizándolos por medio de cromatina extracelular en modelos de nefritis lúpica en humanos y en ratones^{19,20}, también resulta relevante la detección de anticuerpos antinucleosoma en sangre y en tejidos inflamados de pacientes^{21,22}.

El segundo modelo propone que los anticuerpos anti-DNA de doble cadena, anticuerpos antinucleosoma o ambos entran al riñón unidos a proteínas y una vez ahí producen un efecto patogénico directo sobre las células renales, este es un ejemplo de polirreactividad donde anticuerpos similares pueden unirse a antígenos de diversas estructuras tan sólo por el hecho de tener formas similares en su superficie también llamadas epítomos compartidos, que son áreas de carga similares. Los antígenos blanco (que potencialmente son cualquier estructura) en el riñón son elegidos principalmente por la presencia de alfa-actinina. Esta proteína es esencial para mantener el funcionamiento de los podocitos, los cuales son constituyentes de la barrera de filtración glomerular, con esto se presenta la proteinuria y los cambios histológicos de glomerulonefritis²³. Cabe señalar, que los anticuerpos anti-alfa-actinina no son específicos para lupus y en el caso de esta enfermedad sólo pueden funcionar como marcador de actividad total^{24,25}.

El papel de las células T

La presencia de autoanticuerpos puede ocurrir en personas sanas sin causar daño, sino por el contrario pueden brindar un efecto protector²⁶. Los autoanticuerpos patógenos de pacientes con lupus tienen propiedades particulares que les permiten causar enfermedad. Investigaciones clínicas y estudios de laboratorio principalmente en ratones, demuestran que los anticuerpos IgG se unen con gran afinidad al DNA de doble cadena para provocar daño tisular, no así los anticuerpos IgM que tienen menor afinidad²⁷.

La producción de estos anticuerpos IgG de alta afinidad está mediada por antígenos esencialmente por el proceso en el cual los antígenos se unen a inmunoglobulinas en la superficie de los linfocitos B, lo que resulta ser estimulante para la proliferación celular, siendo entonces que a mayor grado de afinidad mayor será la proliferación celular. La presencia de este antígeno estimulante significa un favorecimiento continuo y selectivo para que las células B se activen y secreten inmunoglobulinas en su superficie, las cuales son de alta afinidad por este antígeno. En general este proceso mediado por antígenos puede ocurrir sólo en linfocitos B que han sido previamente estimulados por linfocitos T, conocido como linfocito T colaborador¹⁷.

Las citocinas producidas por las células T estimulan la proliferación de células B, activando también la producción de anticuerpos IgG e IgM, y promueven un cambio en la secuencia molecular del anticuerpo secretado, por lo que lo une fuertemente al antígeno dirigido. Entonces los linfocitos T colaboradores hacen posible la producción de autoanticuerpos IgG de alta afinidad; esta clase de autoanticuerpos están íntimamente ligados al daño tisular en lupus¹⁷.

Las células B autoantigénicas y los linfocitos T que interactúan para producir autoanticuerpos dañinos están ausentes en las personas sanas. Varios mecanismos pueden explicar la ausencia de estas células. Estos mecanismos incluyen remoción de linfocitos B autorreactivos, inactivación de células que permanecen en el cuerpo pero son anérgicas o un cambio en las cadenas ligeras de los anticuerpos expresados por un linfocito B autorreactivo, de tal manera que el anticuerpo pierde la capacidad de unirse al autoantígeno. La expresión de ciertos genes que codifican las cadenas

ligeras de las células B de pacientes con lupus, de hecho difieren de los de personas sanas; esta diferencia puede deberse a edición aberrante del receptor¹⁷.

La histona constituye la proteína de los nucleosomas, alrededor de ésta, se enrollan las hélices de DNA. Se ha demostrado que los péptidos derivados de histona H2B 10-33, H4 16-39, H4 71-94, H3 91-195, H2A 34-48 y H4 49-63, estimulan los linfocitos T de pacientes con lupus (no así en personas sanas) para producir citosinas, asimismo se sugiere que las células T colaboradoras específicas para estos péptidos, estimularían a las células B a responder también a los epítomos antigénicos derivados de nucleosomas. Entonces la interacción entre linfocitos B y T puede iniciar la interacción de autoanticuerpos patogénicos de alta afinidad. Los nucleosomas llevan epítomos de células T y B, y anticuerpos antinucleosoma están presentes y juegan un papel importante en la patogénesis del lupus¹⁷.

Las células T supresoras en humanos suprimen la activación de linfocitos T colaboradores y células B. Algunas investigaciones han reportado una reducción en la función de éstas.

Apoptosis

Muerte celular

Las células mueren por necrosis o apoptosis. Esto depende del desencadenante inicial; las células que mueren normalmente son fagocitadas por macrófagos especializados o menos frecuentemente por CD inmaduras, o bien por neutrófilos. Si las células apoptóticas no son eliminadas adecuadamente, llegan a un estado de necrosis secundaria, frente a lo cual pueden aparecer nuevas reacciones autoinmunes en relación a los componentes celulares recientemente lisados^{29,30}. De esta manera, la alteración en la eliminación de células apoptóticas puede jugar un rol importante en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes, por ejemplo, el LES^{29,30}.

Muerte por necrosis

La muerte celular ocurre en las células que no han alcanzado su tiempo de vida completo y que por medio de un estímulo externo son forzadas a interrumpir sus funciones vitales y alterar su integridad física, liberando al ambiente extracelular sus componentes intracelulares. En general, esto es causado por un patógeno o por estrés oxidativo. Los fluidos intracelulares así como las proteínas y organelos que se liberan al exterior pueden gatillar respuestas inflamatorias, las que a su vez pueden dañar los tejidos³¹.

Muerte por apoptosis

Cuando una célula activa su programa de apoptosis, apagan sus redes internas y activando una serie de reacciones enzimáticas que llevan a la desorganización autolítica programada, las proteínas, las enzimas y el DNA son clivados internamente. Se mantiene la integridad de las membranas, previniendo que se liberen los componentes intracelulares que podrían dañar los tejidos en forma directa o inducir una respuesta inmune o inflamatoria. Además de lo anterior, las células apoptóticas sufren cambios tempranamente a nivel de sus membranas para asegurar que sean reconocidas de

inmediato, y fagocitadas antes que se inicien la necrosis secundaria y la lisis³¹.

Señales apoptóticas y señales de necrosis

Las células apoptóticas envían señales al medio extracelular. Hay señales que favorecen la fagocitosis. Los receptores de estas señales son redundantes y se encuentran ordenados de forma jerárquica. Algunos reconocen fases específicas de la apoptosis y otros son sistemas de reserva o seguridad. Además hay vías de reconocimiento que son específicas de apoptosis, necrosis, debris celular y otras no^{32,33}.

La macropinocitosis de las células apoptóticas por parte de los macrófagos, inicia la producción de factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), que tiene un rol supresor del proceso inflamatorio³⁴.

Cuando los monocitos o las células dendríticas maduras encuentran células apoptóticas, son estimuladas vía CD36 a producir interleucina 10 (IL-10), también de carácter inflamatorio. Además de producir citoquinas antiinflamatorias, se suprime la producción de citoquinas inflamatorias, por ejemplo, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), IL-1, IL-12³⁵.

En cuanto a la membrana celular, en condiciones normales los fosfolípidos se encuentran distribuidos en forma asimétrica entre ambas capas de la membrana; por la cara externa hay esfingomielina y fosfatidilcolina; en cambio, la cara intermedia tiene fosfatidilserina (FS) y fosfatidiletanolamina. La manutención de esta asimetría depende del ATP. Cuando falta el ATP, como en la necrosis, éstos se intercambian de una cara a la otra de la membrana, lo que se denomina *flip-flop*³⁶. El *flip-flop* también es inducido por la apoptosis. La FS es reconocida por los macrófagos, llevando a su rápida remoción a través de fagocitosis. Este proceso es reconocido por el receptor de FS, R-FS, de gran importancia en las fases tempranas de la apoptosis^{37,38}.

Apoptosis y LES

Las células apoptóticas fueron inicialmente vinculadas con el LES, cuando se demostró que los autoantígenos del LES se concentraban dentro y en la superficie de los gránulos de las células apoptóticas, implicando a la célula apoptótica como una fuente de antígenos. Dentro de los autoanticuerpos que se unen a las células apoptóticas se encuentran: anticromatina y antifosfolípidos^{37,38}. Por otra parte, los antígenos en los cuerpos apoptóticos sufren modificaciones postraduccionales, que podrían resultar en la producción de antígenos de importancia^{39,40}.

Al administrar células apoptóticas en abundancia, se ha observado que pueden producir cantidades moderadas de anticuerpos contra antígenos de fosfolípidos nucleares, así como hipergamaglobulinemia y depósitos glomerulares⁴¹.

Hay evidencia *in vitro* como *in vivo*, acerca del rol tolerogénico de la FS en células B en desarrollo en la médula ósea⁴⁴.

Efectos inmunológicos de las células apoptóticas

Existe bastante evidencia para afirmar que las células apoptóticas no son inmunológicamente neutras, sino que,

dependiendo del microambiente en el que el proceso se lleve a cabo, del tipo de célula presentadora y además de la presencia o ausencia de señales de peligro, éstas son tolerogénicas, o bien, inmunogénicas^{45,46}.

Tolerancia

En condiciones homeostáticas, las células apoptóticas son fagocitadas por CPA y llevadas a los linfocitos locales⁴⁷.

Por otra parte, se ha demostrado que tras la ingestión de células apoptóticas, los macrófagos las fragmentan en pequeños pedazos. Además se ha observado que disminuyendo la producción de TNF-beta y aumentando la de TGF-alfa⁴⁷.

Se ha reportado que la unión de los cuerpos apoptóticos a *mannose binding lectin* y C1q, sería crucial para su fagocitosis por parte de las CD inmaduras, lo que lleva a la producción de IL-10, IL-6 y TNF-a, pero no IL-12, lo que resulta en una eliminación no inflamatoria de los restos apoptóticos. También se ha planteado que puedan participar en la facilitación de la fagocitosis los anticuerpos antiendotelio⁴⁸.

Hay algunos patrones de reconocimiento moleculares que ayudarían a la diferenciación del material apoptótico del necrótico. Entre ellos encontramos los factores quimiotácticos de fagocitos y otros reguladores que se liberan desde las células en proceso de muerte; por ejemplo, HMGB1 es una proteína que diferencia las células apoptóticas de las necróticas. Se ha demostrado que HMGB1 se libera desde las células en necrosis primaria y además, ésta se encuentra congelada en la cromatina de las células apoptóticas y que permanece inmóvil en condiciones de necrosis secundaria⁴⁸.

Otra molécula es el adenosín trifosfato (ATP), el cual actúa como regulador de la respuesta inmune e inflamatoria. Activa purino receptores P2 que afectan las funciones de las células B, T, macrófagos y eosinófilos. Hay 2 familias de receptores P2: P2X y P2Y; los primeros son canales de membrana y los segundos son receptores acoplados a proteína G, ambos se expresan en las CD. El ATP se libera durante la excitación regulada, la lisis traumática de células, o bien, escape pasivo desde células dañadas, cuando hay daño de la membrana celular o muerte celular muy rápida⁴⁵.

La estimulación crónica con ATP extracelular afecta la maduración y presentación antigénica de las CD, se bloquea la producción de lipopolisacáridos (LPS) y la producción de IL-1 alfa, IL-1 beta, TNF-alfa, IL-6 e IL-12, dependiente de CD40L (ligando de CD 40). Sin embargo, no se afecta la producción del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) ni de IL-10. Además se aumenta la expresión de CD83, CD86 y CD85, pero no de las moléculas del CMH. Por lo anterior, habría una habilidad alterada para iniciar una respuesta del tipo TH1, por esto se podría favorecer la respuesta TH2, previniendo la liberación de citocinas proinflamatorias, y la persistencia de IL-10 podría favorecer la aparición de células T reguladoras⁴⁵.

El ácido úrico actúa como una señal de estrés intracelular. Se ha demostrado la presencia de cristales de ácido úrico en el citoplasma de CD activadas. Este es un subproducto normal de la degradación del ácido nucléico y sus cristales aparecen en relación al exceso, como en los procesos de daño celular, necrosis o cuando las células apoptóticas no son fagocitadas inmediatamente. Ya que este se libera con

frecuencia, es importante que las células del sistema inmunológico no lo reconozcan como señal de peligro³¹.

La fosfolipasa secretora A2IIa (sPLA2IIA) se une a FS, que sólo se encuentra en las membranas celulares externas si ha ocurrido *flip-flop*, generando lisofosfolípidos, que quedan en la membrana externa⁴⁸. De esta forma se generan sitios de unión para pentraxinas como la proteína C reactiva (PCR), lo que a su vez induce la activación de complemento por la vía clásica, atrayendo neutrófilos que opsonizan con fragmentos del complemento, aumentando la fagocitosis de estas células⁴⁸.

La PCR también actúa como opsonina interactuando con el receptor Fc. Dados los pasos descritos, se cree que PCR participa en la opsonización de células apoptóticas tardías⁴⁸. La PCR se une también a las membranas y a los núcleos de células necróticas, así como a histonas y ribonucleoproteínas pequeñas. Existen porciones de éstas que unen PCR en forma calcio dependiente. Esta unión a moléculas nucleares ocurre en procesos inflamatorios, pero no en células apoptóticas⁴⁹.

La pentraxina de cadena larga PTX3 se une a células apoptóticas e inhibe su fagocitosis por parte de las CD PTX3, es liberada por las células endoteliales y fagocitos mononucleares durante los procesos inflamatorios, promoviendo la maduración de CD. Se une principalmente a las células necróticas; en presencia de PTX3, las CD fallan en internalizar las células que están muriendo. Aparentemente PTX3 secuestra los remanentes células en las CPA previniendo de posibles reacciones autoinmunes del tejido inflamado⁴⁹.

Inmunogenicidad

En otros modelos se ha demostrado como las células apoptóticas pueden generar autorreactividad. Experimentalmente demostraron que las células T autoreactivas pueden reconocer autoantígenos modificados a través de la acción de las caspasas y presentadas por CD. La inducción *in vivo* de una reacción mixta de linfocitos, inducida por autianígenos provenientes de células apoptóticas, modificados por acción de caspasas puede representar un mecanismo para mantener la tolerancia inmunológica periférica. Lo anterior sugiere que los antígenos responsables de la autoreactividad de las células T. Por otra parte, se han detectado cambios estructurales en los autoantígenos durante la apoptosis que podrían ser relevantes a la hora de iniciar una respuesta inmune frente a las células apoptóticas⁵⁰.

Aún cuando en términos generales la interacción entre las células apoptóticas y las CPA pareciera resultar la mayoría de las veces en tolerancia, existe cierta evidencia que sugiere que los interferones tipo 1 actuarían como señales que cambian el curso de la interacción hasta la inmunización⁵¹.

Existen teorías acerca de que existirían circunstancias en las cuales el *debris* en LES podría ser exageradamente inmunogénico^{52,53}.

La opsonización de células apoptóticas por parte de anticuerpos antinucleares preformados como los que existen en el LES, promueve la ingestión de cuerpos apoptóticos a través de receptores Fc y del complemento y estimularían mayor autoinmunización. Este mecanismo podría perpetuar la respuesta de autoanticuerpos, estimulando a las CPA a producir citocinas proinflamatorias⁵⁴.

También se ha estudiado el rol de la expresión de lípidos de membrana oxidados que podrían actuar como autoantígenos en las membranas de los cuerpos apoptóticos. Estos lípidos podrían contener epítomos antigénicos, y se ha postulado que los anticuerpos naturales frente a éstos, podrían tener un rol protector frente a la aterosclerosis. Se ha documentado la producción de IgG frente a estos antígenos. Además estos pueden tener un rol adicional, ya que se ha observado que inducen la adición de los monocitos a las células endoteliales⁵⁴.

Defectos de la apoptosis en LES

El sistema inmunológico utiliza la apoptosis para eliminar los clones autorreactivos de células B y T, por lo que los defectos de este sistema contribuirían a la persistencia de estos clones y podrían provocar enfermedades autoinmunes⁵⁵.

El gen Scl-3 que tiene un rol en el control de la apoptosis, acelera el LES, y además activa las CD, con aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias⁵⁵.

En LES se han encontrado neutrófilos que tienen una respuesta aumentada de apoptosis frente a TNF-alfa. Por otra parte, las células T mostraron una capacidad disminuida para iniciar la apoptosis inducida. Tiene potenciales transmembrana disminuidos en las mitocondrias, que llevan a la depleción de ATP, muerte celular y acumulación de tejido necrótico⁵⁵.

Defectos del aclaramiento de las células apoptóticas en LES

En las personas comunes así como en los pacientes con LES, la renovación constante de las células representa un desafío para el sistema monocito- macrófago, que debe eliminar las células apoptóticas sin provocar inflamación. Los macrófagos cuentan con receptores para reconocer las células apoptóticas. Las CD también unen e ingieren células apoptóticas. La mayoría de los receptores de los macrófagos unen FS, que es expuesta en fases tempranas de la apoptosis, a través de flipasas que las invierten en las membranas para que queden expuestas⁵⁶.

En pacientes con LES se observa una cantidad aumentada de células apoptóticas. *In vitro*, la capacidad de sus macrófagos para fagocitar y aclarar las células apoptóticas está disminuida. Existe una alteración del sistema fagocítico mononuclear. Tanto la adhesión como la fagocitosis de los cuerpos apoptóticos están alteradas en los macrófagos de los pacientes con LES⁵⁷.

En los linfonodos de personas con LES, se ha observado *debris* apoptótico no fagocitado en presencia de macrófagos⁵⁷.

In vivo, C1q se une a células apoptóticas tardías, y el suero humano depletado de C1q no permite que los cuerpos apoptóticos sean procesados por los macrófagos en forma eficiente. La interacción de C1q con los cuerpos apoptóticos lleva a la unión de pentraxina 3 y la activación del complemento. En pacientes con déficit homocigótico de C1q se desarrolla en LES en un 86%⁵⁸.

Existe evidencia que sugiere que la caspasa 3 tendría un rol en la generación de alteraciones de las membranas de

células apoptóticas al clivar la fosfolipasa A2, aumentando su actividad durante la apoptosis⁵⁹.

En condiciones homeostáticas, cuando una CPA encuentra a un cuerpo apoptótico cubierto por complemento, se produce una inhibición de los marcadores de maduración, salvo por la expresión de CCR7 que le permite migrar al linfonodo. Pero en presencia de señales de peligro, células proinflamatorias, tejido necrótico, gran cantidad de citocinas o incluso la ausencia de citocinas antiinflamatorias, la ingestión de células apoptóticas puede iniciar una respuesta inmune^{59,60}.

Citocinas y lupus

El rol del TNF-alfa en lupus es controvertido, esta citocina puede ser protectora en ellos. En algunas pacientes con artritis reumatoide que han sido tratadas con anticuerpos anti-TNF alfa desarrollaron anticuerpos anti-DNA de doble cadena y algunos desarrollaron lupus. Se ha demostrado que el balance del TNF-alfa y su inhibidor soluble es alterado a favor de este último en lupus activo, esto apoya la idea de que la actividad disminuida del TNF-alfa es asociada con un incremento en la actividad lúpica. En contraste, el nivel de RNA mensajero del TNF-alfa es alto en biopsias renales de pacientes con nefritis lúpica; en un estudio se le administraron anticuerpos anti-TNF alfa (infliximab) a 6 pacientes con lupus, obteniendo resolución de la artritis en 3 de ellos y reducción de la proteinuria del 60% en 4 de ellos⁶¹.

Los niveles séricos de IL-10 se encuentran elevados en pacientes con lupus y se correlacionan con actividad. Esta interleucina tiene numerosos efectos biológicos como estimulación de colonias policlonales de linfocitos B, bloqueando a la IL-10 se puede reducir la producción de anticuerpos patógenos⁶¹.

Los niveles séricos de interferón alfa también se encuentran elevados en pacientes lúpicos⁶¹.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mason LJ, Isenberg D. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, (editors). Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford, England: Oxford University Press; 2005. p. 809-829.
2. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:953-962.
3. Rubin R. Drug induced lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, (editors). *Dubois lupus erythematosus.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 885-916.

4. Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358:929-939.
5. Sullivan KE. Genetics of Systemic Lupus Erythematosus: clinical implications. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26:229-256.
6. Wakeland EK, Liu K, Graham RR, et al. Delineating the genetic basis of Systemic Lupus Erythematosus. *Immunity*. 2001;15:397-408.
7. Walport MJ. Complement and Systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Res*. 2002;4:Suppl 3:S279-S293.
8. Walport MJ, Back CM, Batchelor JR. The immunogenetics of SLE. *Clin Rheum Dis*. 1982;8:3-21.
9. Wakeland EK, Lui Graham RR, Behrens TW. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2001;15:397-408.
10. Koffler D, Schur PH, Kunkel HG. Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*. 1967;126:607-624.
11. Hahn BH. Antibodies to DNA. *N Engl J Med*. 1998;338:1359-1368.
12. Isenberg D, Smeenk R. Clinical laboratory assays for measuring anti-dsDNA antibodies. Where are we now? *Lupus*. 2002;11:797-800.
13. Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, et al. Multiple autoantibodies from the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30:1495-1504.
14. Buyon JP, Clancy RM. Maternal autoantibodies and congenital heart block: mediators, markers, therapeutic approach. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;33:140-154.
15. Clancy RM, Kapur RP, Molad Y, et al. Immunohistologic evidence supports apoptosis, IgG deposition, and novel macrophage/fibroblast crosstalk in the pathologic cascade leading to congenital heart block. *Arthritis Rheum*. 2004;50:173-182.
16. Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, et al. Human Lupus Autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:198-549.
17. Berden JH, Licht R, Van Bruggen MC, et al. Role of nucleosomes for induction and glomerular binding of autoantibodies in lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1999;8:299-306.
18. Kramers C, Hylkema MN, Van Bruggen MC, et al. Anti-nucleosome antibodies complexed to nucleosomal antigens show anti-DNA reactivity and bind to rat glomerular basement membrane in vivo. *J Clin Invest*. 1994;94:568-577.
19. Kalaaji M, Fenton KA, Mortensen ES, et al. Glomerular apoptotic nucleosomes are central target structures of nephritogenic antibodies in human SLE nephritis. *Kidney Int*. 2007;71:664-672.
20. Kalaaji M, Mortensen E, Jorgensen L, et al. Nephritogenic lupus antibodies recognize glomerular basement membrane-associated chromatin fragments released from apoptotic intraglomerular cells. *Am J Pathol*. 2006;168:1779-1792.
21. Amourq Z, Koutouzov S, Chabre H, et al. Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases: antinucleosome antibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2000;43:76-84.
22. Grootsholten C, van Bruggen MC, van der Pijl JW, et al. Deposition of nucleosomal antigens (histones and DNA) in the epidermal basement membrane in human lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1355-1362.
23. Michaud JL, Lemieux LI, Dubè M, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis in mice with podocyte-specific expression of mutant alpha-actinin-binding antibodies in relation to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R162.
24. Becker-Merok A, Kalaaji M, Haugbro K, et al. Alpha-actinin-binding antibodies in relation to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R162.
25. Mason LJ, Ravirajan CT, Rahman A, et al. Is alpha-actinin a target for pathogenic anti-DNA antibodies in lupus nephritis? *Arthritis Rheum*. 2004;50:866-870.
26. Avrameas S. Natural autoantibodies: from Horror autotoxicus to gnothi seauton. *Immunol today*. 1991;12:154-159.
27. Okamura M, Kanayama Y, Amatsu K, et al. Significance of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies to double stranded and single stranded DNA in patients with lupus nephritis: correlation with severity of renal histology. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:14-20.
28. Valencia X, Yarboro C, Illei G, et al. Deficient CD4+CD25(high) T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2007;178:2579-2588.
29. Baumann I, Kolowos W, Voll RE, et al. Impaired uptake of apoptotic cells into tangible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002;46:191-201.
30. Savill J, Haslett C. Granulocyte clearance by apoptosis in the resolution of inflammation. *Semin Cell Biol*. 1995;6:385-393.
31. Ren Y, Stuart L, Lindberg FP, et al. Nonphagocytic clearance of late apoptotic neutrophils by macrophages: efficient phagocytosis independent of beta integrins. *J Immunol*. 2001;166:4743-4750.
32. Sheriff A, Gaipal U, Voll R, et al. Apoptosis and systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am*. 2004;30:505-527.
33. Savill J. Recognition and phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *Br med Bull*. 1997;53:491-508.
34. Hirt UA, Leist M. Rapid, noninflammatory and PS-dependent phagocytic clearance of necrotic cells. *Cell Death Differ*. 2003;10:1156-1164.
35. Huynh ML, Fadok VA, Henson PM. Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation. *J Clin Invest*. 2002;109:41-50.
36. Voll RE, Herrmann M, Roth EA, et al. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature*. 1997;39:350-351.
37. Bratton DL, Fadok VA, Richter DA, et al. Polyamine regulation of plasma membrane phospholipid flip-flop during apoptosis. *J Biol Chem*. 1999;274:2813-2820.
38. Fadok VA, Bratton DL, Rose DM, et al. A receptor for phosphatidylserine-specific clearance of apoptotic cells. *Nature*. 2000;405:85-90.
39. Hoffmann PR, deCathelineau AM, Odgen CA, et al. Phosphatidylserine induces PS receptor mediated macropinocytosis and promotes clearance of apoptotic cells. *J Cell Biol*. 2001;155:649-659.
40. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med*. 1994;179:1317-1330.
41. McArthur C, Wang Y, Veno P, et al. Intracellular trafficking and surface expression of SS-A (Ro), SS-B (La), poly(ADP-ribose) polymerase and alpha-fodrin autoantigens during apoptosis in human salivary gland cells induced by tumor necrosis factor-alpha. *Arch Oral Biol*. 2002;47:443-448.
42. Hof D, Raats JM, Pruijn GJ. Apoptotic modifications affect the autoreactivity of the U1 snRNP autoantigen. *Autoimmun Rev*. 2005;4:380-388.
43. Andrade F, Casciola-Rosen LA, Rosen A. Generation of novel covalent RNA-protein complexes in cells by ultraviolet B irradiation: implications for autoimmunity. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1160-1170.
44. Mevorach D. The immune response to apoptotic cells. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;887:191-198.
45. Li H, Jiang YF, Cao H, et al. Regulation of anti-phosphatidylserine antibodies. *Immunity*. 2003;18:185-192.
46. Cocca BA, Seal SN, D'Agnillo P, et al. Structural basis for autoantibody recognition of phosphatidylserine-beta 2 glycoprotein I and apoptotic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:13826-13831.

47. Steinman RM, Nussenzweig MC. Avoiding horro autotixicus: the importance of dentritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Ntl Acad Sci USA*. 2002;99:351-358.
48. Savill J, Dransfield I, Gregory C, et al. A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:965-975.
49. Fadok VA, Bratton DL, Henson PM. Phagocyte receptors for apoptotic cells: recognition, uptake, and consequences. *J Clin Invest*. 2001;180:957-962.
50. Williams JM, Colman R, Brookes CJ, et al. Anti-endothelial cell antibodies from lupus patient bind to apoptotic endothelial cells promoting macrophage phagocytosis but do not induce apoptosis. *Rheumatology (oxford)*. 2005;44:879-884.
51. Mtyszak MK, Citterio S, Rescingo M, et al. Differential effects of corticosteroids during different stages of dendritic cell maturation. *Eur J Immunol*. 2000;30:1233-1242.
52. Hack CE, Wolbink GJ, Schalkwijk C, et al. Arole for secretory phospholipase A2 and C-reactive protein in the removal of injured cells. *Immunol today*. 1997;18:111-115.
53. Rovere P, Peri G, Fazzini F, et al. The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells. *Blood*. 2000;96:4300-4306.
54. Casciola-Rosen L, Andrade F, Ulanet D, et al. Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantign status: implications for iniciation of autoimmunity. *J Exp Med*. 1999;190:815-826.
55. Shaw PX, Horkko S, Tsimikas S, et al. Human derived anti-oxidized LDL autoantibody blocks uptake of oxidized LDL by macrophages and localizes to atherosclerotic lesions in vivo. *Arteriosclerose Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1333-1339.
56. Perl A, Gargely P Jr, Banki K. mitochondrial Dysfunction in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Int Rev Immunol*. 2004;23:293-313.
57. Lauber K, Blumenthal SG, Waibel M, et al. Clearance of apoptotic cells: getting rid of corpses. *Mol Cell*. 2004;14:277-287.
58. Tas SW, Quartier P, Botto M, et al. Macrphages from patients with SLE and rheumatoid arthritis have defective adhesion in vitro, while only SLE macrophages have impaired uptake of apoptotic cells. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:216-221.
59. Botto M, Dell'agnola C, Bygrave AE, et al. Homocytogotus C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet*. 1998;19:56-59.
60. Voll RE, Hermann M, Roth EA, et al. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature*. 1997;390:350-351.
61. Huynh ML, Fadok VA, Henson PM. Phosphatidylserine-dependent ingestión of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflamation. *J Clin Invest*. 2002;109:41-50.



Revista de
*Medicina e
Investigación*

www.elsevier.es



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Expresión génica y receptores hormonales en cáncer mamario. “El camino hacia la búsqueda de terapias preventivas”

J. G. Santillán-Benítez^{a,b,*}, Á. Quiroz-Ordóñez^b, H. Mendieta-Zerón^a y L. M. Gómez-Oliván^b

^a Laboratorio de Biología Molecular, Centro de Investigación en Ciencias Médicas (CICMED), Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Méx, México

^b Laboratorio de Toxicología, Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Méx, México

PALABRAS CLAVE

Expresión génica;
Cáncer mamario;
Receptores
hormonales; Terapias
preventivas; México

Resumen El cáncer mamario es la principal causa de mortalidad por enfermedades neoplásicas en la mujer, en México y el mundo. El estudio de la expresión génica es una parte fundamental para el entendimiento del origen del cáncer, así como el análisis del origen de promotores de mutaciones, los cuales están involucrados en el desarrollo del cáncer. Recientemente se han publicado estudios que demuestran que mutaciones en las células somáticas, alteraciones en el ambiente hormonal materno, variantes heredadas y portadores de mutaciones somáticas en sus genomas y conductores de mutación, relacionados con la expresión de receptores hormonales de estrógenos, progesterona, el HER-2 y leptina, son temas relacionados con la elucidación de subtipos moleculares de cáncer mamario, los cuales son analizados en esta revisión. El manejo de los subtipos moleculares en la clínica permitirá estadificar u otorgar un grado de diferenciación celular específico que muy probablemente ayudará al clínico a tener más herramientas preventivas y de decisión para tratamientos específicos y por ende, un periodo de sobrevida mayor al paciente. El analizar los subtipos moleculares y los receptores hormonales, permitirá conocer más acerca del origen del cáncer mamario, además de identificar caminos para desarrollar terapias eficientes preventivas.

* Autor para correspondencia: Paseo Tollocan esq. Paseo Colón, Toluca, México. Teléfono/Fax: (+52) 722 2194122.
Correo electrónico: jonnathangsb@yahoo.com.mx (J. G. Santillán Benítez).

KEYWORDS

Gene expression;
Breast cancer;
Hormonal receptors;
Preventive therapies;
Mexico

Gene expression and hormonal receptors in breast cancer “The road to finding preventive therapies”

Abstract Breast cancer is the leading cause of death from neoplastic disease in women, in Mexico and the world. The study of gene expression is a key part for understanding the origin of the cancer, as well as analysis of origin promoter mutations, which are involved in cancer development, recently published studies demonstrate that mutations in the somatic cells, alterations in maternal hormonal environment, and inherited variants carrying mutations in their genomes somatic mutation and drivers mutations related to the expression of estrogen receptors, progesterone receptor, HER-2 and leptin, are issues related to the elucidation of molecular subtypes of breast cancer, which are analyzed in this review. The management of molecular subtypes in clinical staging or grant will allow a degree of specific cell differentiation most likely help the clinician to be more preventive and decision tools for specific treatments and therefore a greater survival period patient. The analysis of molecular subtypes and hormone receptors, will reveal more about the origin of breast cancer, and identify ways to develop effective preventive therapies.

Introducción

La definición de cáncer data de 1600 años A.C. en papiros descubiertos en Egipto, en los que se describe técnicas quirúrgicas en al menos 8 tipos de tumor observados en la glándula mamaria, siendo su tratamiento por cauterización. Hoy día, el cáncer es una preocupación mundial debido a que el porcentaje de mortalidad a largo plazo aumentará drásticamente con el paso de los años¹.

Este desagradable escenario requiere de nuevas herramientas que permitan la detección temprana, una mejor estratificación de los diferentes tipos de tumor para guiar la terapia y el desarrollo de terapias efectivas preventivas.

Se ha descrito que la glándula mamaria del adulto está compuesta por al menos 3 líneas celulares incluyendo células mioepiteliales, células de epitelio ductal y células de epitelio alveolar. Estos tipos de células son de epitelio de la capa basal de los ductos y los alvéolos, línea del lumen de los ductos y proteínas para la síntesis láctea, respectivamente.

El desarrollo y remodelación de la glándula mamaria durante la pubertad, embarazo, lactancia e involución es compleja y dinámica². Estos procesos incluyen proliferación celular rápida, diferenciación y apoptosis.

Una población de células tipo progenitora o células madre reside en la glándula mamaria, y podrían satisfacer las necesidades de proliferación celular y reemplazo celular varias veces. Por análisis del estado de metilación de marcadores polimórficos de DNA en genes ligados al X, Tsai et al. mostraron que el tejido completo de lóbulos de la glándula mamaria, retiene el mismo patrón de inactivación del cromosoma X en todas las líneas celulares. Esto sugiere un origen clonal de la glándula mamaria. En varios estudios tanto *in vitro* como *in vivo* se ha demostrado que las células progenitoras están en la parte superior de la jerarquía en los linajes de las células mamarias²⁻⁶. Lo cual determina un importante camino hacia el entendimiento del origen del cáncer mamario, y por lo tanto, al estudio de las células progenitoras de la glándula mamaria como dianas terapéuticas.

Origen epigenético del cáncer mamario

Hilaviki en su estudio sugiere que en el desarrollo del cáncer mamario están involucrados diferentes mecanismos en el ambiente hormonal fetal, que podrían estar relacionados originalmente *in útero* y necesariamente tienen que ver con la información genética heredada a través de las células somáticas de madres a hijas, manteniéndose así a lo largo de su vida, este fenómeno es conocido como “epigenética”. Las modificaciones epigenéticas podrían dirigir cambios en el desarrollo de la glándula mamaria, así como incrementar la vulnerabilidad de blancos epiteliales para la transformación maligna⁷. Algunas modificaciones epigenéticas que se pueden presentar en el genoma durante el desarrollo fetal se muestran en la tabla 1.

Las vías propuestas que modifican los efectos del ambiente hormonal fetal o incrementan la susceptibilidad de cáncer mamario en el adulto, han generado la hipótesis de que la exposición fetal a estradiol E2, leptina o un inductor de obesidad dietético (OID), la cual induce alto peso al nacer, modifican las características heredables de la glándula mamaria por inducción de cambios epigenéticos. Estos cambios son manifestados en el adulto por expresión alterada de, por ejemplo, ER y MAPK, y por alteración de la morfología de glándula mamaria, la cual induce cambios en las unidades terminales ductales lobulares⁷.

En el trabajo de Hilaviki se concluye que la identificación de genes blanco alterados epigenéticamente y sus ligandos, podría dirigir estrategias para prevenir esta enfermedad en algunas mujeres⁷.

Con toda la información que se ha generado del origen del cáncer mamario, se demuestra que como tumor sólido posee heterogeneidad histológica y funcional. Debido a esto, las lesiones genéticas tienen un principal papel en el fenotipo del tumor, pero se han acumulado evidencias de que los subtipos de cáncer de mama estudiados podrían derivar de diferentes orígenes celulares. La identificación de estos blancos es crucial para la detección temprana del cáncer y para mejor predicción del comportamiento del tumor, y últimamente, podría dirigir terapias preventivas para individuos con alto riesgo de desarrollar cáncer¹.

Tabla 1 Modificaciones epigenéticas en el genoma durante el desarrollo fetal

Modificación	Consecuencia
Hipermetilación de sitios CpG	Pérdida de la expresión génica
Hipometilación de DNA genómico	Sobreexpresión génica
Modificaciones de histonas	Activación o inactivación de cromatina
“Imprinting”	Expresión de genes mono-alelica
Pérdida de <i>imprinting</i>	Expresión de genes bi-alelica
RNA de interferencia	Inactivación de cromatina

Modificada de Hilaviki CL et al.⁷.

Variantes heredadas y aberraciones somáticas adquiridas en cáncer mamario

La elucidación de los subgrupos de cáncer de mama y sus conductores moleculares requiere vistas integradas del genoma y transcriptoma de un número representativo de pacientes. En un estudio reciente de Curtis et al. de la Universidad de Cambridge en el Reino Unido, se presentó un análisis integrado de número de copias y de expresión génica en una muestra inicial de 997 tumores mamarios primarios, y luego la validaron con 995 tumores con seguimiento clínico a largo plazo. El objetivo principal fue encontrar variantes heredadas -variantes del número de copias (CNVs), los polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs)- y aberraciones somáticas adquiridas (CNAs), además del transcriptoma, las cuales fueron asociadas con la expresión en el 40% de los genes con el mapeo dominado por cis y trans que actúan CNA. Lo cual significa que al comparar los estudios de variación genómica con los resultados de expresión génica, el 40% de las alteraciones genómicas tenían efecto sobre las alteraciones en los niveles de expresión.

Para poder conocer la expresión génica en el cáncer de mama, la información de los CNAs es de potencial interés, ya que estos actúan sobre los niveles de expresión; en el estudio de Curtis se realizaron análisis de 10 grupos y detectaron 10 agrupamientos, que sugieren la existencia de 10 subtipos de cáncer de mama. Lo cual, comprobaron por medio de un análisis estadístico de agrupamiento en 10 clases a las 995 muestras de validación. En este grupo al parecer existe una coincidencia a las diferentes agrupaciones que se obtuvieron, es decir, cada subgrupo se caracteriza por su inestabilidad, por la información genética que presenta respecto a ciertas regiones del genoma o respecto a ciertos genes que participan en las rutas que se encuentran desreguladas, por la aparición de deleciones en genes que codifican factores de transcripción, entre otros.

Este estudio llegó a la conclusión de que existen múltiples subtipos cáncer de mamario. También se demuestra que pueden existir variaciones en poblaciones y que utilizando esta clasificación, la cual está relacionada con, por ejemplo, los niveles de expresión génica, se podría facilitar la identificación de futuras dianas terapéuticas para el cáncer mamario. Por otro lado, con estos hallazgos se puede clasificar a las pacientes de acuerdo al riesgo en alto, las cuales tienen receptores estrogénicos (RE) positivos y otro subgrupo de pronóstico favorable desprovisto de CNA⁸.

En general, con estudios de expresión génica se podrían ofrecer nuevas estratificaciones moleculares del cáncer mamario en cada población, derivado del impacto CNA en el transcriptoma.

La variación genética heredada y las aberraciones genómicas adquiridas contribuyen a la iniciación y progresión del cáncer de mama. Aunque CNAs son características dominantes del cáncer mamario esporádico.

Mutaciones conductoras y mutaciones pasajeras en cáncer mamario

Todos los tipos de cáncer son portadores de mutaciones somáticas en sus genomas. Un subtipo conocido como mutaciones conductoras, confieren una ventaja clonal selectiva en las células cancerosas y son causalmente implicadas en la oncogénesis, son mutaciones pasajeras. Las mutaciones conductoras y el proceso mutacional en el cáncer mamario aún no está comprensivamente explorado, es por ello que Stephens y su equipo de trabajo analizaron los genomas de 100 tumores con cambios somáticos en el número de copias y mutaciones en los exones codificantes de genes que codifican proteínas. Sorpresivamente, el número de mutaciones somáticas varía marcadamente entre los tumores. En este estudio encontraron fuertes correlaciones entre el número de mutaciones, la edad a la cual el cáncer era diagnosticado, el grado histológico y múltiples características mutacionales observadas. Las mutaciones conductoras fueron identificadas en muchos nuevos genes cancerígenos incluyendo *AKT2*, *ARID1B*, *CASP8*, *CDKN1B*, *MAP3K1*, *MAP3K13*, *NCOR1*, *SMARCD1* y *TBX3*. El estudio concluye que en los tumores analizados se encontraron mutaciones conductoras en al menos 40 genes cancerígenos y 73 diferentes combinaciones de genes cancerígenos mutados. Los resultados indican una importante diversidad en esta común enfermedad.

Los niveles de expresión en cáncer mamario encontrados en los diversos subtipos moleculares, están fuertemente relacionados con la expresión de RE, receptores de progesterona (RP) y HER2, los cuales son las más comúnmente empleados. En el estudio anteriormente citado, cabe señalar que se emplearon tumores con RE en 79 de ellos y 21 los cuales fueron negativos a este receptor, este dato es muy importante, debido a que el grado histológico también está correlacionado, y nos indican mal pronóstico, por ejemplo, un cáncer mamario con grado histológico III, en éste existe

con mayor frecuencia la asociación con triple marcador negativo, en estas pacientes el manejo de la enfermedad es más complicado que en las grado histológico I, en el que se observa un patrón celular definido y RE y RP positivos⁸.

Relación con la expresión de receptores de estrógenos, receptores de progesterona y HER2

Existen diversos compuestos que actúan como factores de crecimiento o mitógenos en las células cancerosas, como lo son citocinas, hormonas, proteínas, neurotransmisores, entre otros, mediante su anclaje, con receptores específicos que se encuentran en las células blanco^{9,10}. Dichos receptores están acoplados a proteínas con actividad tirosina/serina/treonina cinasas, fosfatasa, lipodocinasas, proteínas G y ciclasas de nucleótidos, que activan diferentes vías de señalización intracelular, que culminan con la activación de la transcripción de diversos genes, que regulan el metabolismo, ciclo celular, apoptosis, diferenciación, entre otras funciones¹¹.

La existencia de un tipo de receptor en una célula hace que ésta sea sensible o responda a los efectos biológicos, de la sustancia por la que es a fin el receptor.

Se ha visto que la presencia de diversos receptores en células neoplásicas de diferentes orígenes, permite que muchas sustancias actúen como mitógenos, al activar genes que promueven la carcinogénesis; promoviendo la transformación maligna de las células, su desarrollo y progresión, ejemplo de estos genes son: *c-myc*, *cyclin D1*, *p21 waf1*, *c-jun*, *junB*, *erg-1* y *Bcl-2*, por citar algunos. Por lo tanto, el bloqueo de los receptores reprime la estimulación positiva de las células neoplásicas por dichos factores de crecimiento, al degradar al receptor, al unirse y evitar su unión con el mitógeno, o desde bloquear su expresión génica (*knock out*)¹²⁻¹⁴.

En el cáncer de mama, la determinación de los RE, RP y HER2 ha permitido la elección de terapias más adecuadas para cada tipo de cáncer mamario, reflejándose en la clínica en una mejor respuesta al tratamiento, pronóstico y mejora de los pacientes¹⁵.

En la figura 1 se esquematiza la función de los receptores en la sensibilización de la célula ante sustancias que actúan como mitógenos, y su importancia clínica para la selección del tipo de tratamiento en cáncer de mama para receptores hormonales (RE/RP) y HER2.

Receptores de estrógenos y progesterona

Los RE pertenecen a la súper familia de receptores nucleares, al actuar y encontrarse preferentemente en el núcleo celular. Se conocen 3 tipos de receptores de estrógenos: RE α , RE β y RE m (membrana). Los 2 primeros forman dímeros en el núcleo, después de unirse con su estrógeno (estradiol 17, E2), los cuales se unen al ADN activando la transcripción de genes, como lo son el *c-fos* y *c-myc*, los cuales están fuertemente relacionados con carcinogénesis¹⁷. También se ha descrito que los RE α y RE β , promueven la transcripción mediante la participación de proteínas Sp1 y AP-1¹⁸.

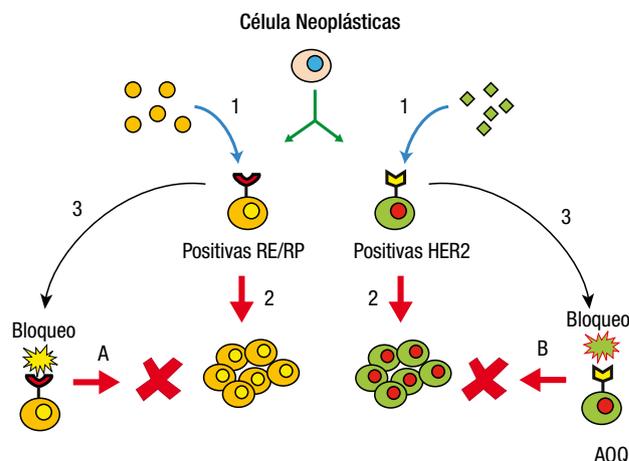


Figura 1 Función de los receptores en la sensibilización a factores de crecimiento y su importancia clínica como factor predictivo al tratamiento. (1) El mitógeno se une al receptor. (2) Se activan genes que promueven la proliferación celular. (3) La determinación del tipo de receptor, permita la selección del tratamiento más oportuno, que bloquea a los receptores (acción mitógena inhibida). (A) El uso de tamoxifeno y (B) trastuzumab; en cáncer de mama positivo a receptores hormonales y HER2, respectivamente, disminuye la proliferación de las células.

NOTA: Se ha reportado la mutación de la proteína HER2, que la hace activa sin necesidad de unirse a su ligando (EGF), formando homodímeros, por lo que sus efectos en la promoción de la carcinogénesis se ve aumentada en estos casos¹⁶.

Por otro lado, el RE m , también es conocido como receptor de efectos “no genómicos”, no actúa directamente sobre el ADN, sino que activa diversas vías de señalización como lo son MAPK y Akt, las cuales se ven sobreestimuladas en diversos tipos de cáncer y cumplen una función importante en el desarrollo y progresión de células neoplásicas. Los RE m actúan como una respuesta rápida a los efectos del estradiol por parte de la célula.

La determinación de los RE tiene gran utilidad como marcador tumoral, ya que se ha descrito que los tumores mamaros positivos a RE, presentan características de: ser bien diferenciados, con baja proliferación, tiempo prolongado de supervivencia libre de enfermedad y buena respuesta a terapia dirigida a RE. Mientras que los tumores negativos a RE, son poco diferenciados, aneuploides, altamente proliferativos y baja respuesta a tratamientos anti-RE¹⁹.

Los receptores RE α y RE β son los más estudiados en cáncer de mama, de hecho su importancia clínica radica en la sobreactivación de la transcripción de genes oncogénicos (*c-fos*, *c-myc*) por los estrógenos en mujeres, que a través de estos receptores promueven el desarrollo de un fenotipo maligno en las células, al producir un descontrol del ciclo celular y apoptosis. Además, los recientes estudios de la participación de RE m en carcinogénesis, aumenta su contribución de los RE en la carcinogénesis mamaria. Lo anterior permite considerar actualmente a los niveles elevados de estrógenos en el organismo, como un factor de riesgo al desarrollo de cáncer de mama²⁰.

Dada la importancia de los estrógenos y sus receptores en la carcinogénesis mamaria, el desarrollo de una terapia

dirigida contra los RE, ha permitido ofrecer un mejor pronóstico a los pacientes con cáncer de mama positivo a RE, revelado por inmunohistoquímica. El tratamiento más común en estos pacientes es el uso de tamoxifeno, un inhibidor de los receptores de estrógenos, conocido también como SERM (por sus siglas en inglés, *Selective Estrogen Receptor Modulator*), ya que permite inhibir los efectos de los estrógenos en células neoplásicas de cáncer de mama, sin alterara los efectos benéficos que tiene sobre hueso, sistema cardiovascular y nervioso²¹.

Un gran problema es que también se ha observado el desarrollo de resistencia a tamoxifeno por parte de las células neoplásicas en glándula mamaria, dicha resistencia se ha atribuido a un mecanismo mediado por los coactivadores de los RE²²⁻²⁴. Además, también dicha resistencia se ha atribuido a un mecanismo de bloqueo de los inhibidores de RE a nivel intracelular por otras hormonas como la leptina, como lo es el caso del fulvestrant, en un estudio realizado por Garofalo en el 2004²⁵.

Los RP son sintetizados en mayor cantidad en tejidos sensibles a estrógenos, como lo es el tejido mamario. Se ha atribuido que la expresión de RP, son resultado de la acción biológica de los estrógenos, lo cual explica mayores niveles de RP en mujeres premenopáusicas que en posmenopáusicas²⁶.

Comúnmente se reportan a la par los RE y RP, en un resultado de inmunohistoquímica, los cuales tienen valor predictivo en respuesta a la terapia endocrina, como se muestra en la tabla 2.

Se ha visto que la determinación de RP, es ligeramente mayor a la de RE, en cuanto valor predictivo en respuesta al tratamiento endocrino²⁶.

En los receptores hormonales es importante mencionar que la progesterona puede llegar a afectar los resultados de inmunohistoquímica, en la fase lútea del ciclo menstrual donde se ven elevadas las concentraciones de progesterona saturarán sus receptores presentes en las células de cáncer de mama y por tanto, dan falsos negativos. Por otro lado, los estrógenos no afectan los resultados dada su baja concentración en el organismo³⁰.

La presencia de los receptores de estrógenos en las células neoplásicas de cáncer de mama ha sido demostrada por diversos estudios de inmunohistoquímica, en el 2008 Cammara encontró que el 76.92% de pacientes entre 40-49 años de edad, fueron positivos a RE y RP³¹.

Por otro lado, Azizun en el mismo año encontró una frecuencia del 32.70% de cáncer de mama positivo a RE y un 23.50% a RP³².

Fiorio, entre los resultados en un estudio realizado en el 2008, encontró que el 64% de los casos de cáncer de mama presentaron un perfil RE(+)/RP(+), de un total de 59 muestras de biopsias de cáncer de mama, de las cuales el 76% (45 biopsias) correspondieron por histopatología a carcinoma ductal invasor³³.

Con lo anterior queda demostrada la presencia de los RE y RP en biopsias de pacientes con cáncer de mama. Ahora, dentro de estas pacientes con positividad a RE se ha visto que aproximadamente el 70% responde satisfactoriamente al tratamiento con tamoxifeno, dando como resultado en una mejoría del paciente^{26,34,35}. Existe evidencia, de la disminución en un 50% la recidiva y en un 28% la mortalidad, en pacientes con cáncer de mama que tomaron dicho tratamiento por 5 años. Por lo que también se ha propuesto el uso de tamoxifeno como media preventiva, al desarrollo de cáncer de mama positivo a RE y RP¹⁵.

Por último, Martunen y Ozet encontraron que el tamoxifeno eleva los niveles de leptina en mujeres posmenopáusicas^{36,37}.

Receptores de leptina

La leptina es una hormona, también conocida como adipocitocina, que se sintetiza y secreta principalmente en el tejido adiposo y cuya función en el organismo es la de regular su equilibrio energético.

La leptina actúa a través de su anclaje con el dominio extracelular de su receptor específico de membrana, expresados en tejidos como placenta, páncreas, estómago, glándulas adrenales, células hematopoyéticas, hígado, pulmón y corazón³⁸.

Son diversos los estudios que por inmunohistoquímica han revelado la sobreexpresión de receptores de leptina obR en muestras de tejido de cáncer de mama de diferente estado, desde primario hasta metastásico^{39,40}.

En las células neoplásicas la leptina activa la vía de señalización JAK2/STAT3, la cual termina con la activación de genes como lo son: *c-myc*, *cyclin D1*, *p21 waf1*, *c-jun*, *junB*, *erg-1* y *Bcl-2*, los cuales están fuertemente involucrados en el crecimiento y proliferación celular.

Actualmente se realizan muchos trabajos de investigación sobre la leptina en el cáncer mamario, por 2 razones principalmente. Primero, se ha demostrado que la leptina actúa como mitógeno en las células neoplásicas de cáncer de mama y de otros orígenes. Segundo, que los niveles de leptina se correlacionan positivamente con los valores de índice de masa corporal (IMC)⁴¹. Los niveles elevados de leptina presentes en pacientes con obesidad, representan la causa por la que alteraciones en la cantidad de tejido adiposo en el cuerpo (obesidad y sobrepeso) sean consideradas un factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de mama, con una explicación a nivel bioquímico-molecular.

En cuanto a la sobreexpresión tanto de leptina como de sus receptores, en el 2009 en Francia, Jardé et al. encontraron una sobreexpresión de leptina en la línea celular MCF-7 (derivada de células cancerosas de mama), además demostraron que la exposición de estas células a leptina inducía la expresión de ARN mensajero tanto de leptina como de sus receptores⁴². Sugiriendo la capacidad de la leptina de autorregular la amplificación de su actividad en las células. Por

Tabla 2 Patrones de respuesta al tratamiento en diversos perfiles de receptores hormonales en cáncer de mama²⁷⁻²⁹

Receptores	% de respuesta al tratamiento
RE(+)/RP(+)	70-77
RE(+)/RP(-)	11-27
RE(-)/RP(+)	11-46
RE(-)/RP(-)	11- 44

RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona.

otro lado, Ishakawa en el 2004, encontró que el 34% de las biopsias de cáncer de mama eran positivas para receptores de leptina, el paciente presentó metástasis avanzada, mientras que aquellos que carecían de dichos receptores no presentaron metástasis (0%)⁴³. Estos resultados permiten inferir la función de la leptina como promotor de la invasión celular y la función que cumplen sus receptores (obR), para que la leptina ejerza su acción biológica sobre las células. En adición, un estudio realizado por Revillon en el 2006 reveló que niveles elevados de RNA mensajero de isoformas cortas de receptores de leptina estaban asociados a una disminución del tiempo, en el cual pacientes diagnosticados con cáncer de mama presentaban una remisión después de la cirugía de extirpación de la masa tumoral⁴⁴.

Receptores HER2

Existen 4 miembros de receptores del factor de crecimiento epidérmico: EGFR-HER1, HER2, HER3 y HER4, las cuales participan en procesos bioquímicos dentro de la célula que regulan la diferenciación, proliferación y supervivencia de las células. De éstas, la de mayor estudio en cáncer de mama es la HER2, aunque ya hay estudios que le atribuyen también participación a EGFR, al formar heterodímeros con HER2. En las células cancerosas podemos tener ya sea un aumento en el número de la proteína HER2, del gen *HER2/neu* o ambas. Lo cual permite que sus efectos biológicos sobre las células se vean amplificados, al interactuar con el ligando EGF, en conjunto con EGFR (HER1)⁴⁵.

La sobreexpresión de la proteína y/o gen se presenta en aproximadamente el 25% de las pacientes con cáncer de mama (un cuarto de la población con esta enfermedad). La determinación de la sobreexpresión de HER2 se realiza por inmunohistoquímica, mientras que el número de copias del gen de *HER2/neu*, se realiza por FISH y CISH.

Los receptores HER2 al encontrarse en mayor número en las células neoplásicas de cáncer de mama, facilitan su desarrollo y progresión mediante la activación de diversas vías de señalización intracelular como: MAPK, Akt, RAS, y STAT^{46,47}.

Actualmente, existe una terapia específica para las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Son 2 los fármacos aprobados por la FDA: trastuzumab (Herceptin), el cual inhibe la formación de los dímeros de HER2 en la membrana celular, los cuales son la forma activada del receptor HER2; y lapatinib (Tyker), el cual actúa a nivel del dominio tirosina cinasa del receptor HER2. Dichos tratamientos han venido a mejorar el pronóstico y recuperación de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo⁴⁸.

Recientes estudios han demostrado la existencia de una correlación entre la expresión de leptina y su receptor con la expresión de HER2.

Relación entre los receptores

En un estudio realizado por Ray en el 2007, se encontró que la leptina induce la expresión de los RE en líneas celulares negativas a este receptor (MDA-MB-361, MDA-MB-231 y SK-BR-3)⁴⁹. Lo anterior concuerda con Fusco, que en el 2010, concluye a partir de sus estudios que la leptina induce la

expresión del RE en células MCF-7. La importancia del aumento de RE por parte de la leptina se hace evidente en un estudio de inmunohistoquímica en biopsias de cáncer de mama, realizado por Hee Sun en Corea, el cual concluyó que aquellos pacientes positivos a leptina pero negativos a la expresión de cualquiera de los receptores: RE y RP, presentaban un mayor tiempo libre de enfermedad⁵⁰, dicho en otras palabras, la condición: leptina(+)/receptor hormonal(-) indicaba un buen pronóstico, mientras que por el contrario aquellos pacientes con un perfil leptina(+)/receptor hormonal(+) presentaban remisión después de una cirugía de extirpación de alguna masa tumoral en alguno de los senos. Por lo tanto, la importancia del perfil leptina(+)/receptor hormonal(-) radica en que, la leptina puede inducir la expresión de RE, o sea cambiar a un perfil leptina(+)/receptor hormonal(+), que indica un mal pronóstico según lo encontrado por Hee Sun, por lo que podría sugerirse, el uso de la determinación de leptina y sus receptores (a la par de los receptores de hormonas) como marcadores tumorales pronósticos y con ello, el desarrollo de una terapia dirigida a ésta y sus receptores, evitando la reaparición de alguna tumor, pero ahora positivo a RE, en pacientes obesas y con sobrepeso (niveles elevados de leptina)⁴⁹.

Mencionemos que dentro de un tumor existe heterogeneidad en las células, producto del acúmulo de mutaciones a lo largo de su proliferación, por lo que clones negativas a RE pueden volverse positivas, por acción de la leptina.

También hay que considerar los efectos del tamoxifeno sobre los niveles de leptina y la función de esta última como mitógeno en las células neoplásicas de cáncer de mama, en el seguimiento de la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de mama RE positivo y con un IMC elevado, donde ahora pueden aparecer células neoplásicas sensibles a leptina (positivas a receptores obR).

En cuanto a los receptores HER2, en el 2008 Fioro encontró una correlación entre la expresión de leptina y su receptor con la expresión de HER2, donde el 75% de las muestras correspondieron a carcinomas ductales invasivos. También se observó que la leptina induce la fosforilación de HER2 en la tirosina 1.248 en HER2 *in vitro*, observándose el máximo efecto a una concentración de 200 ng/mL de leptina en los cultivos celulares. En la clínica se ha observado que aquellas biopsias que son positivas a RE y RP, son negativas para HER2 y viceversa, en la mayoría de los casos^{15,33}.

Sobre la relación entre receptores HER2 y hormonales (RE/RP), se ha encontrado que las células neoplásicas positivas a ambos receptores son resistentes a la terapia con tamoxifeno, posiblemente por acción de HER2, por lo que en pacientes HER2(+): RE(+)/RP(+), el uso combinado de tamoxifeno y trastuzumab, puede dar una mejor respuesta antitumoral, que si se usaran solos. Dicha evidencia se sustenta en el estudio realizado por Witters^{48,50} (fig. 2).

Alternativas epigenéticas para prevenir el cáncer mamario

Recientemente se ha demostrado en un estudio realizado en la Universidad del Centro de Cáncer de Hawaii en Honolulu, que el gen *L3BMTL1* es un gen supresor de tumor asociado con el ejercicio físico. En pacientes que se ejercitaban, se encontró desmetilado este gen, indicando un aumento en la

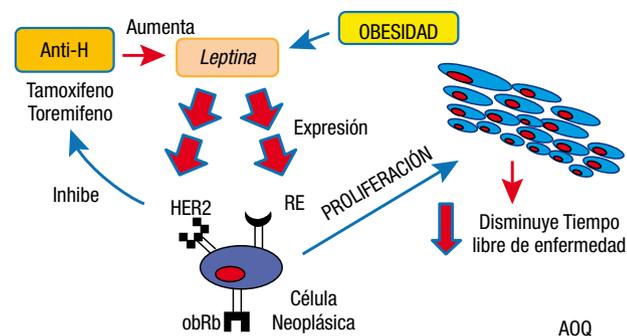


Figura 2 Resumen de la relación entre receptores. obRb: Receptor de leptina; RE: receptor de estrógenos; HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico 2.

expresión génica. Dicho estudio se realizó en 348 pacientes y plantearon la posibilidad de que el ejercicio podría ejercer un efecto anticancerígeno por acción del *L3BMTL1*, como gen supresor de tumor. En este estudio concluyeron que el gen *L3BMTL1* debería emplearse como marcador pronóstico en pacientes con cáncer mamario⁵¹.

Conclusiones

La determinación de los tipos de moleculares del cáncer mamario ha permitido la elección del tratamiento más apropiado para cada paciente. Por otro lado, los recientes hallazgos sobre las aplicaciones de estudios de expresión génica, de variantes heredadas (CNVs, SNPs) y CNA, así como el estudio de mutaciones conductoras y mutaciones pasajeras, dilucidarán a corto plazo el genoma del cáncer mamario, esto permitirá hacer más eficaces las terapias diseñadas para cada tipo o subtipo molecular y con ello, prolongar el tiempo de supervivencia libre de enfermedad, producto de una buena respuesta al tratamiento. El estudio de la epigenética nos explica en esta revisión que es de gran beneficio implementar medidas de ejercitación física en las pacientes, lo cual se verá reflejado en expresión de genes supresores de tumor que protegerán la información genética de las pacientes portadoras de dichos genes. Por otro lado, los recientes hallazgos sobre la relación entre los efectos agonistas de la leptina en la expresión de RE y HER2, el diseño de nuevos bloqueadores de ésta y de sus receptores, permitirá hacer más eficaces las terapias diseñadas para cada tipo de cáncer mamario, evitando la aparición de células heterogéneas en cuanto a los receptores que expresan y con ello, prolongar el tiempo de supervivencia libre de enfermedad, producto de una buena respuesta al tratamiento⁴⁹.

Por otro lado, estudios de epigenética dan indicios para explicar que a través de la activación física se puede favorecer la expresión de genes supresores de tumores, que protegerán frente a la aparición de cáncer de mama⁵².

Financiamiento

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

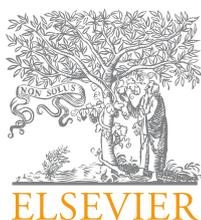
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Visvader JE. Cells of origin in cancer. *Nature*. 2011;469:314-322.
2. Hwang-Verslues WW, King-Jen C, Lee HP, et al. Breast Cancer Stem Cells and Tumor Suppressor Genes. *J Formos Med Assoc*. 2008;107(10):751-766.
3. Tsai YC, Lu Y, Nichols PW, et al. Contiguous patches of normal human mammary epithelium derived from a single stem cell: implications for breast carcinogenesis. *Cancer Res*. 1996;56:402-404.
4. Kordon EC, Smith GH. An entire functional mammary gland may comprise the progeny from a single cell. *Development*. 1998;125:1921-1930.
5. Shackleton M, Vaillant F, Simpson KJ, et al. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. *Nature*. 2006;439:84-88.
6. Stingl J, Eirew P, Ricketson I, et al. Purification and unique properties of mammary epithelial stem cells. *Nature*. 2006;439:993-937.
7. Hilakivi CL, de Assis S. Fetal origins of breast cancer. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism*. 2006;17(9):340-348.
8. Curtis, Sohrab P, Suet-Feung C, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*. 2012;486:342.
9. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, et al. Breast cancer in Mexico: an urgent priority. *Salud Publica Mex*. 2009;51(Suppl2):s335-344.
10. Del Socorro Romero-Figueroa M, Santillán-Arreygüe L, Miranda-García M, et al. Epidemiological pattern of breast cancer mortality in Mexico State. *Rev IMSS*. 2010;48(3):253-258.
11. Alberts B. *Molecular Biology of the Cell*. 4th Edition. New York & London: Garland Publishing, Inc.; 2002.
12. Cooper GM. *The Cell - A Molecular Approach*. 2nd Edition. Sunderland, Massachusetts: ASM Press, Washington, D.C. & Sinauer Associates, Inc.; 2002.
13. Víctor MV, Edmundo VV, Márquez MH. Alteraciones en los señalamientos intracelulares en el cáncer. *Cir Ciruj*. 2009;77:329-333.
14. Tomita N. BCL2 and MYC dual-hit lymphoma/leukemia. *J Clin Exp Hematop*. 2011;51(1):7-12.
15. Das SN, Khare P, Singh MK, et al. Correlation of cyclin D1 expression with aggressive DNA pattern in patients with tobacco-related intraoral squamous cell carcinoma. *Indian J Med Res*. 2011;133(4):381-386.
16. Gareau C, Fournier MJ, Filion C, et al. p21(WAF1/CIP1) upregulation through the stress granule-associated protein CUGBP1 confers resistance to bortezomib-mediated apoptosis. *PLoS One*. 2011;6(5):e20254.
17. Bland KI, Edward M. *LA MAMA*. 3era edición. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana S.A.; 2007. p. 400-425.
18. Cortés J, Bellet M, Muñoz-Couselo E, Ramirez-Merino N, Calvo V, et al. HER2 and hormone receptor-positive breast cancer - blocking the right target. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8:307-311.
19. Weisz A, Bresciani F. Estrogen induces expression of c-fos and c-myc protooncogenes in rat uterus. *Mol Endocrinol*. 1988;2:816-824.
20. Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, et al. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev*. 2001;81(4):1535-1565.
21. Cammarata-Scalisi F, Pierina P, Balza M, Asimira AS. Determinación de los receptores hormonales en cáncer de mama. *Revista Médica de la Extensión Portuguesa - ULA*. 2008;2(2):70-76.

22. Konduri SD, Medisetty R. Mechanisms of estrogen receptor antagonism toward p53 and its implications in breast cancer therapeutic response and stem cell regulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(34):15081-15086.
23. Márquez DC, Pietras RJ. Membrane-associated binding sites for estrogen contribute to growth regulation of human breast cancer cells. *Oncogene*. 2001;20(39):5420-5430.
24. De Leeuw R, Neefjes J, Michalides R. A role for estrogen receptor phosphorylation in the resistance to tamoxifen. *Int J Breast Cancer*. 2011;2011:1-10.
25. Garofalo C, Sisci D, Surmacz E. Leptin interferes with the effects of the antiestrogen ICI 182,780 in MCF-7 breast cancer cells. *Clin Cancer Res*. 2004;10(19):6466-6475.
26. Early Breast Cancer Trialists' collaborative group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451.
27. Jeong YJ, Bong JG, Park SH, et al. Expression of leptin, leptin receptor, adiponectin, and adiponectin receptor in ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *J Breast Cancer*. 2011;14(2):96-103.
28. Pérez-Sánchez VM, Vela-Chávez TA, Mora Tiscareño A. Diagnóstico Histopatológico y factores pronóstico en cáncer infiltrante de glándula mamaria. *Cancerología* 2008;3:7-1.
29. Muñoz-Duran L, Álvarez-Mondaca J, Espino-Villalobos J, et al. Receptores de Estrógeno, Progesterona y Her 2/ Neu, en Pacientes con Cáncer de Mama Tratadas en el Centro Estatal de Oncología de Sinaloa. México: Sociedad Médica del Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum"; 2008. p.126-131.
30. Hull DF. Multiple estrogen receptor assays in human breast cancer. *Lancet Res*. 1983;43:413.
31. Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nature Reviews Cancer* 2009;9(9):631-643.
32. Azizun-Nisa, Bhurgri Y, Raza F, et al. Comparison of ER, PR and HER-2/neu (C-erb B 2) reactivity pattern with histologic grade, tumor size and lymph node status in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9(4):553-556.
33. Fiorio E, Mercanti A, Terrasi M, et al. Leptin/HER2 crosstalk in breast cancer: in vitro study and preliminary in vivo analysis. *BMC Cancer*. 2008;8:305.
34. Guvakova MA, Surmacz E. Insulin-Like Growth Factor-I and Estrogen Interactions in Breast Cancer. *Cancer Res*. 1997;57(13):2606-2610.
35. Martínez-Prieto M, Flores de la Torre CB, Rivera Rivera S, et al. Hormonal therapy in metastatic breast cancer. *Ginecol Obstet Mex*. 2009;77(10):482-486.
36. Marttunen MB, Andersson S, Hietanen P, et al. Antiestrogenic tamoxifen and toremifene increase serum leptin levels in postmenopausal breast cancer patients. *Maturitas*. 2000;35(2):175-179.
37. Ozet A, Arpacı F, Yılmaz M, et al. Effects of tamoxifen on the serum leptin level in patients with breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2001;31(9):424-427.
38. Cirillo D, Rachiglio AM, la Montagna R, et al. Leptin signaling in breast cancer: an overview. *J Cell Biochem*. 2008;105(4):956-964.
39. Yin N, Wang D, Zhang H, et al. Molecular mechanisms involved in the growth stimulation of breast cancer cells by leptin. *Cancer Res*. 2004;64(16):5870-5875.
40. Hu X, Juneja SC, Maihle NJ, et al. Leptin: a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(22):1704-1711.
41. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body of weight in mammals. *Nature*. 1998;395(6704):763-770.
42. Lin L, Hutzen B, Zuo M, et al. Novel STAT3 phosphorylation inhibitors exhibit potent growth-suppressive activity in pancreatic and breast cancer cells. *Cancer Res*. 2010;70(6):2445-2454.
43. Ivashkiv LB, Hu X. Signaling by STATs. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(4):159-168.
44. Behera R, Kumar V, Lohite K, et al. Activation of JAK2/STAT3 signaling by osteopontin promotes tumor growth in human breast cancer cells. *Carcinogenesis*. 2010;31(2):192-200.
45. Piccart-Gebhart MJ, Procter M. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-1672.
46. Yarden Y, Sliwkowski M. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2:127-137.
47. Slamon DJ, Leyland-Jones B. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-792.
48. Ray A, Nkhata KJ, Cleary MP. Effects of leptin on human breast cancer cell lines in relationship to estrogen receptor and HER2 status. *Int J Oncol*. 2007;30(6):1499-1509.
49. Kim HS. Leptin and leptin receptor expression in breast cancer. *Cancer Res Treat*. 2009;41(3):155-163.
50. Witters LM, Kumar R, Chinchilli VM, et al. Enhanced anti-proliferative activity of the combination of tamoxifen plus HER-2-neu antibody. *Breast Cancer Res Treat*. 1997;42(1):1-5.
51. Corliss J. Powerin up. *Nature*. 2012(485):S62-S63.
52. Zeng H, Irwin ML, Lu L, et al. Physical activity and breast cancer survival: an epigenetic link through reduced methylation of a tumor suppressor gene L3MBTL1. *Breast Cancer Res*. doi:10.1007/s10549-011-1716-7 (2011).



Revista de
**Medicina e
Investigación**

www.elsevier.es



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Hipertrofia ventricular izquierda. Parte I

J. Águila-Marín*

Socio Fundador y Primer Presidente del Colegio Cardiovascular Mexiquense, A.C., Toluca, Méx, México

PALABRAS CLAVE

Espesor parietal;
Hipertrofia; Falla
cardíaca; México

Resumen La hipertrofia ventricular es la respuesta cardíaca a la sobrecarga crónica. Conlleva una serie de cambios fisiológicos y a nivel de macro y microestructura, para enfrentar la tensión parietal. Sin embargo, es el primer paso para llegar a la falla cardíaca. La sobrecarga mecánica es el condicionante más común de la hipertrofia, pero ciertas hormonas, tóxicos y aún el embarazo pueden provocarla. El objeto de esta revisión es tener una panorámica de los cambios observados en los diferentes estudios: electrocardiográfico, radiológico, ecocardiográfico, tomográfico, de resonancia nuclear y hemodinámico para identificar los estadios evolutivos y poder ayudar al corazón a satisfacer las demandas corporales. El efecto farmacológico y aspectos epidemiológicos son también revisados.

KEYWORDS

Wall thickness;
Hypertrophy; Heart
failure; Mexico

Ventricular hypertrophy. Part I

Abstract Ventricular hypertrophy is a cardiac response to chronic overloading. It means serial macro and microstructure as physiological changes in order to face wall stress. Nevertheless, it is also the first step to reach heart failure. Mechanical overload is the most common inducer of hypertrophy, but also hormones, toxins and even pregnancy. There are certain features for each cause. The object of this review is to follow up these changes as seen in the different approaches: electrocardiographic, radiologic, echocardiographic, tomographic, resonance and haemodynamics recordings, to identify evolution stages in order for assisting the working heart to satisfy body demands. Recent findings regarding drug actions that affect the ventricular hypertrophy evolution and epidemiologic aspects are also reviewed.

* Autor para correspondencia: java.marin@gmail.com (J. Aguilar-Marín).

“Sólo el corazón hipertrófico cae en insuficiencia cardíaca”

Se ha reconocido desde años que la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se asocia al desarrollo de insuficiencia cardíaca, por lo que se considera un factor de riesgo cardiovascular importante. La mortalidad en individuos con HVI es de 3 a 4 veces mayor. Existen ciertas diferencias en la interpretación de los criterios de diagnóstico, por lo que en este documento se mencionan los datos más sobresalientes de esta entidad¹.

Para muchos autores la vida inicia con el latido cardíaco, situación sorprendente ya que sucede en las primeras etapas del desarrollo y permite continuarlo, hasta lograr un organismo completo. La habilidad del músculo cardíaco para mantener su actividad desde antes del nacimiento, ha sido objeto de abundantes relatos que lo relacionan a diferentes actitudes e incluso a la magia. Sin embargo, no podemos dejar a un lado la asombrosa fisiología que permite sobrevivir al organismo en diferentes circunstancias. Cuando el equilibrio se pierde por persistencia de una sobrecarga, aparece entre otros mecanismos compensadores, la hipertrofia, que significa la posibilidad a mediano o largo plazo de falla del corazón como bomba, con la consecuente complicación para el resto de órganos que dependen de una circulación estable.

Existen 2 tipos de músculo en el organismo: el músculo liso involuntario (excepto la vejiga) y el músculo estriado voluntario (excepto el miocardio). El músculo esquelético se controla a través de neuronas motoras, y el cardíaco posee un sistema complejo que modula el inicio de la excitación y su distribución, así como la función de bomba. La inervación del corazón por el sistema neurovegetativo sólo tiene funciones moduladoras. De las 4 cavidades cardíacas, los atrios muestran pared delgada, en contraste con los ventrículos, especialmente el izquierdo que muestra una masa 3 veces mayor que el derecho. La cavidad del izquierdo es un cono cuyos tractos de entrada y salida están colocados uno al lado del otro. El ventrículo derecho en forma de luna creciente, tiene separados los tractos respectivos (cresta supraventricular). La superficie interna de todas las cavidades está recubierta por tejido conectivo denominado endocardio, el cual cubre hasta las válvulas. La capa externa de tejido conectivo se denomina epicardio. El músculo ventricular o miocardio consiste en una serie de hojas que se sobrelapan y se originan de la base fibrosa (anillo auriculoventricular), y que se denominan músculos bulboespirales y sinoespirales (fig. 1), cuyas hojas más superficiales se orientan de base a punta del corazón, mientras que las profundas se orientan en forma circunferencial. La pérdida de esta organización (hipertrofia, infartos) contribuye a la pérdida de función como bomba. El suplemente de sangre se origina de las arterias coronarias que corren por la superficie epicárdica, y de donde se desprenden arteriolas en ángulo recto que penetran el grosor del músculo. Una pequeña porción de la superficie endocárdica puede tomar sus nutrientes del flujo cavitario. La circulación venosa va en sentido contrario y drena en el seno coronario localizado en el surco atrioventricular; una pequeña porción de la sangre venosa cardíaca drena directamente en cavidad a través de las venas de Tebesio¹.

A nivel microscópico encontramos diferentes tipos de células: a) la gran mayoría son células de trabajo tanto en

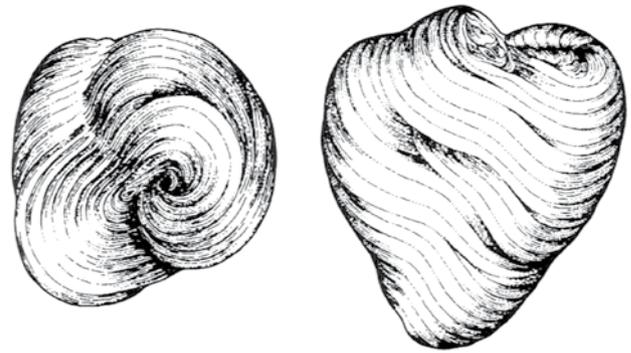


Figura 1 Músculo cardíaco bulboespiral y sinoespiral.

atrios como en ventrículos, b) células de Purkinje especializadas en la conducción del impulso eléctrico, c) células transicionales en la unión Purkinje-músculo y en los tractos internodales atriales (que a diferencia de las de Purkinje no constituyen un haz como tal, sino vías preferenciales de conducción), y d) las células nodales en el nodo sinusal (Keith & Flack) responsables de la actividad de marcapaso, y las del nodo atrioventricular (Aschoff-Tawara) encargadas de la conducción de atrios a ventrículos (fig. 2).

Las células de trabajo contienen una gran cantidad de miofibrillas y mitocondrias (fig. 3) y 2 sistemas distintos: el sistema transversal tubular y el retículo sarcoplásmico que constituyen el 90% del volumen celular, el resto es el citosol y el núcleo. Las células de Purkinje tienen menor cantidad de miofibrillas (20% y mayor citoplasma con abundante glucógeno), pues están más adaptadas al metabolismo anaeróbico que al oxidativo. Las células nodales carecen de miofibrillas. Las miofibrillas se dividen en delgadas (actina) y gruesas (miosina); están ordenadas en forma geométrica de manera que las delgadas se deslicen por las gruesas,

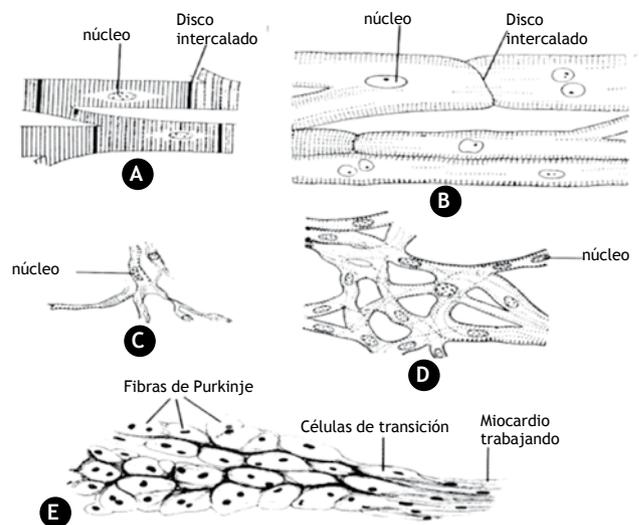


Figura 2 Tipos de células miocárdicas. A) De trabajo, B) de Purkinje, C) sinusales, D) atrioventriculares y E) transicionales.

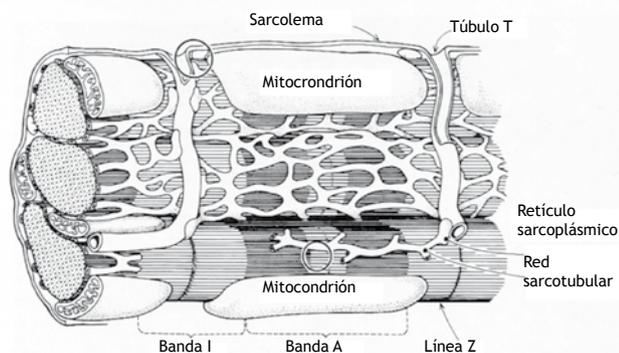


Figura 3 Ultraestructura. El sistema de túbulos T permite hacer llegar el estímulo al interior de la célula, y se pone en contacto con el retículo sarcoplásmico para liberar calcio de cisterna. La mitocondria provee la energía (ATP).

produciendo el acortamiento de la sarcómera o la unidad morfológica fundamental. Los miocitos están unidos por los discos intercalares que además de servir como anclaje, funcionan como transmisores del impulso cardíaco de célula a célula².

La sístole cardíaca al igual que la contracción del músculo esquelético se inicia cuando el potencial de acción originado en las células del sistema específico, estimula el sarcolema. La corriente entrante de sodio no sólo despolariza la célula, sino que pasa a un estado de hiperpolarización, lo que echa a andar el retículo sarcoplásmico liberando calcio que activa a la proteína contráctil troponina; ésta, tiene 3 componentes: el de activación, que hace que se deslicen los filamentos de actina sobre miosina; el de sostén anclado a la tropomiosina, y el inhibidor que se activa al final y que propicia la relajación³, acentuada por la proteincinasa del AMP cíclico (fig. 4) (tabla 1).

La contractilidad es una propiedad inherente a los músculos. En el caso del estriado esquelético, la tensión desarrollada puede ser aumentada por aumento en la frecuencia de estimulación, lo que causa el fenómeno de sumación y/o contracción tetánica. En contraste, el músculo cardíaco no puede ser excitado hasta el final del potencial de acción que coincide con el final de la relajación. De tal forma, estos mecanismos no operan en el corazón.

La relación tensión-longitud juega un papel importante en el comportamiento cardíaco, así, la precarga o volumen diastólico final (volumen atrial + remanente) incrementa la habilidad del corazón para expulsar sangre con el mecanismo de Frank-Starling. Los cambios en longitud representan mecanismos externos a la célula cardíaca. Los cambios en contractilidad también llamada inotropismo, reflejan mecanismos intrínsecos del miocito. En condiciones normales, el corazón normal emplea 2/3 de su máxima capacidad como bomba. La contractilidad es difícil de definir en condiciones naturales, ya que intervienen muchos factores en la expulsión de sangre por los ventrículos como la variación en frecuencia, el volumen transitorio, la concentración de calcio, potasio y de iones hidrógeno (acidosis), el nivel de ATP (disminuido en inflamación, isquemia e hipoxia), así como la influencia neurovegetativa que afectan directamente al

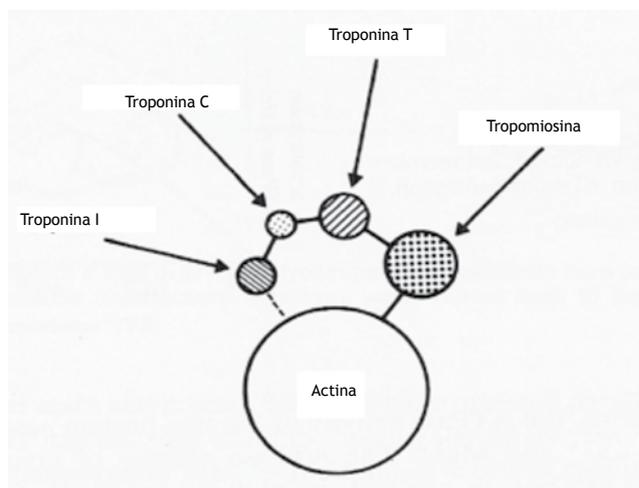


Figura 4 Componentes de la troponina. La fracción T unida a la tropomiosina, la fracción C estimulada por el calcio para deslizar la actina y la fracción I para iniciar la relajación.

inotropismo. En la figura 5 se aprecia la curva de presión del ventrículo izquierdo.

El volumen y la longitud son una relación geométrica y se puede calcular midiendo los diámetros anteroposterior y transversal, utilizando el ventriculograma contrastado o bien, la ecocardiografía bidimensional. Sin embargo, como sólo es válido para ese latido, se debe tomar un promedio de varias lecturas para aproximar la cifra.

La relación entre la tensión de las paredes y la presión dentro de la cavidad es tan compleja como la relación longitud/volumen. La tensión es la fuerza desarrollada sobre una línea (dinas/cm), y la presión es la fuerza que se desarrolla sobre la superficie (dinas/cm²). Las unidades usadas en hemodinamia se expresan en mmHg (1 mmHg = 1.330 dinas/cm²) o en centímetros de agua (1 cm = 980 dinas/cm²). Esta relación se mide por la Ley de Laplace, en donde la tensión parietal (T) es igual a la presión (P) del continente (ventrículo) por el radio (R) de la curvatura y dividido por

Tabla 1 PBase estructural y funcional del fenómeno estimulación-contracción.

Sarcolema	Propagación del potencial de acción
Sistema tubular transversal	Transmisión del PAT al interior
Retículo sarcoplásmico	Almacenamiento, liberación y remoción del calcio
Cisterna subsarcolémica	Donde se inicia la liberación de calcio
Sistema sarcotubular	Donde se acumula calcio al terminar contracción
Troponina C	Receptor del calcio

PAT: potencial de acción transmembrana.

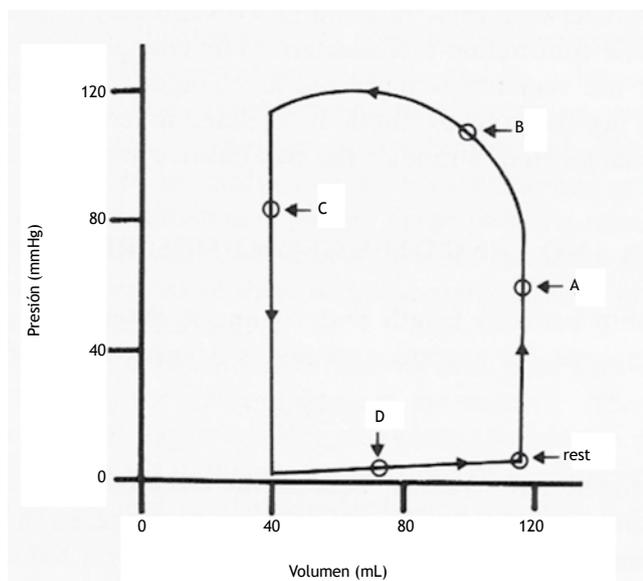


Figura 5 Diagrama de curva de presión intraventricular izquierda. En “rest” es el máximo volumen de llenado e inicia contracción isovolumétrica A. En B es el periodo expulsivo, disminuye volumen sigue la presión. En C es el periodo de relajación isovolumétrica y en D es la fase de llenado rápido ventricular.

el espesor (h) de la pared ($T = P \cdot R/h$). Esto es, entre mayor espesor parietal, la tensión disminuye en las paredes. Hay que recordar que en condiciones normales, la base ventricular tiene mayor espesor que el ápex, lo que significa que la tensión en la superficie ventricular es segmentaria.

La orientación de las fibras es también un factor importante en el desarrollo de tensión. El miocardio normal tiene doble unión entre miocitos en un extremo con una orientación aproximadamente a 45° - 60° . La distensión de las fibras al aumentar la precarga disminuye el ángulo de orientación (hacia 20° - 30°), lo que se traduce en mayor fuerza al contraerse.

La arquitectura de los ventrículos está determinada por la presión que manejan. La morfología ventricular del corazón de anfibios es casi esférica por las bajas presiones que manejan, en contraste, la jirafa que maneja presiones sistólicas de 300 mmHg es un cono alargado con paredes gruesas (para disminuir el estrés parietal). De tal forma, el ventrículo izquierdo de los humanos es de forma conífera, con paredes más gruesas en comparación con el ventrículo derecho, que si bien maneja el mismo volumen, lo hace a presiones más bajas. El septum interventricular sirve de sostén, mientras la pared libre del ventrículo derecho comprime suavemente para expulsar su contenido.

La hipertrofia cardíaca puede ser fisiológica (desarrollo corporal, ejercicio) y patológica. Las causas para la hipertrofia patológica pueden ser por causa mecánica o sobrecarga (lo más frecuente), hormonal (de crecimiento, tiroides), genética o secundaria a estimulación específica (inflamación, infecciones, tóxicos, neoplasia). La sobrecarga puede ser de presión o sistólica (por afectar esa parte del ciclo cardíaco) y, de volumen -mal llamada diastólica-, porque no sólo actúa en la diástole sino que afecta todo el ciclo

cardíaco. La única sobrecarga diastólica como tal es el balón de contrapulsación aórtica.

La sobrecarga de presión al actuar sólo en una parte del ciclo cardíaco, induce cambios ciertamente distintos a la sobrecarga de volumen. Desde el punto de vista de ultraestructura, se ha documentado que existe una mayor proporción de discos intercalares que permite no sólo una mayor sujeción de fibras, así como mayor número de mitocondrias de menor tamaño, lo que explica algunos cambios en comportamiento metabólico y electrofisiológico^{3,4}. Existen vías de señalamiento que convergen en componentes específicos de la maquinaria intracelular para incrementar las proteínas contráctiles dentro de la sarcómera, como los factores de transcripción de acetiltransferasas y deacetilasas que modifican la fosforilación. La cardiomiopatía hipertrófica se debe a un desbalance entre síntesis y degradación de proteínas contráctiles⁵. La vida promedio de las proteínas contráctiles es de 5 a 7 días, de tal forma que el corazón del humano adulto puede regenerar sus proteínas entre 3 a 4 semanas⁶. La remodelación de la longitud de la sarcómera en respuesta al estrés mecánico es modulada por enzimas del tipo de las cinasas⁷. Hay diferencias en los corazones de mamíferos en cuanto a proteínas contráctiles; aquellos de frecuencia rápida como ratones y hamsters, en presencia de sobrecarga de presión, pueden cambiar de la isoforma α a la isoforma β de la miosina, y la actina puede cambiar de cardíaca a esquelética. En contraste, los humanos poseemos β -miosina predominante y escasa α -miosina. Las isoformas en proteínas contráctiles en humanos se expresan más bien en la ATPasa miofibrilar, en respuesta a la sobrecarga de presión principalmente en las cadena ligera de troponina⁸. En contraste, las sobrecargas de volumen inducen cambios menos drásticos en la ultraestructura, ya que el estrés parietal es menor y mimetiza más a la hipertrofia fisiológica. Cuando la sobrecarga volumétrica pura es extrema, la contractilidad disminuye al elongarse demasiado la fibra y se pierde el fenómeno de Starling (fig. 6).

En la hipertrofia por sobrecarga de presión habitualmente existe una cavidad pequeña y un espesor parietal incrementado de predominio basal (mayor estrés en periodo expulsivo). En la sobrecarga de volumen la cavidad ventricular es mucho mayor, lo que modifica la relación pared/cavidad, y explica en parte las diferencias más contrastantes en el electrocardiograma de superficie. Los cambios ultraestructurales explican los hallazgos experimentales electrofisiológicos: la sistole eléctrica o duración del potencial de acción transmembrana (PAT) es de menor duración en la sobrecarga de presión, que en aquella de volumen (medido de pico de onda R a pico de onda T en el ECG de superficie), hasta antes de la falla contráctil. La expresión electrocardiográfica de los cambios anatómicos y electrofisiológicos en la sobrecarga de presión se manifiestan principalmente en la onda R. En condiciones normales, el frente de activación en la pared ventricular tiene 2 componentes: uno longitudinal de mayor magnitud (orientado de punta a base siguiendo la red de Purkinje, de mayor velocidad de conducción en el subendocardio), y uno de menor magnitud, el transversal (de endocardio a epicardio, a través de conducción de célula a célula), el vector resultante evidentemente está orientado al componente longitudinal. De tal forma, el tiempo de aparición de la deflexión intrínseca en el ECG clínico (de inicio a pico de onda R), en condiciones normales es mayor

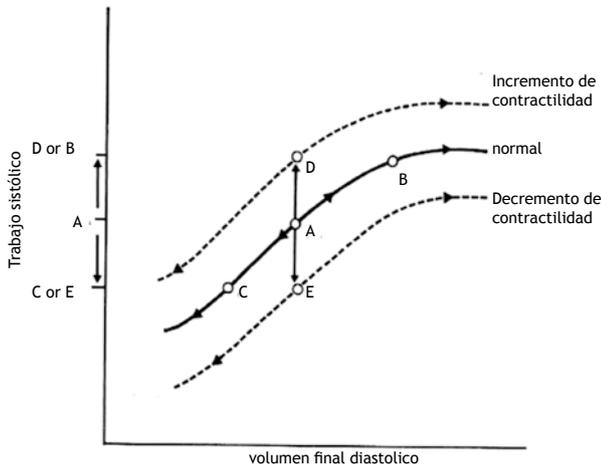


Figura 6 Curvas de Frank-Starling. Dependiendo del volumen al final de la diástole, se puede generar mayor volumen latido hasta cierto límite. El incremento en contractilidad puede elevar éste, con menor volumen pero a mayor costo energético. En la hipertrofia, disminuye la contractilidad.

que la duración de ésta (pico de onda R a inicio de onda S). En la sobrecarga de volumen este proporción se acentúa, en contraste, en la sobrecarga de presión al existir mayor número de discos intercalares, se favorece un conducción más

rápida hacia epicardio, lo que se traduce en una inversión de tiempos de inscripción de la deflexión intrinsecoide, esto es, la rama descendente de la onda R es de mayor duración que el tiempo de aparición⁹, como se puede apreciar en la figura 7.

En resumen, la presencia de HVI significa cambios anatómicos (macro y micro), que intentan equilibrar el esfuerzo que significa la sobrecarga mecánica (presión o volumen) y disminuir el gran gasto de energía, que significa el incremento de la contractilidad. Por ley de Laplace, a mayor sobrecarga habrá un mayor espesor ventricular, por aumento del número de miofibrillas con un mismo número de miocitos. La contractilidad se normaliza. Algunas de estas miofibrillas pierden anclaje con el tiempo y se alteran procesos enzimáticos de regulación, lo que condiciona a la larga una disminución de la contractilidad. La sobrecarga de volumen al afectar todo el ciclo cardíaco puede ser mejor tolerada que la de presión, que sólo afecta una parte del ciclo. La circulación dentro de la pared se ve limitada, lo que complica el aporte energético y finalmente el corazón se dilata y sobreviene la insuficiencia cardíaca.

En la siguiente parte, se discute la metodología para el diagnóstico de HVI y sus implicaciones en el ámbito clínico epidemiológico.

Financiamiento

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

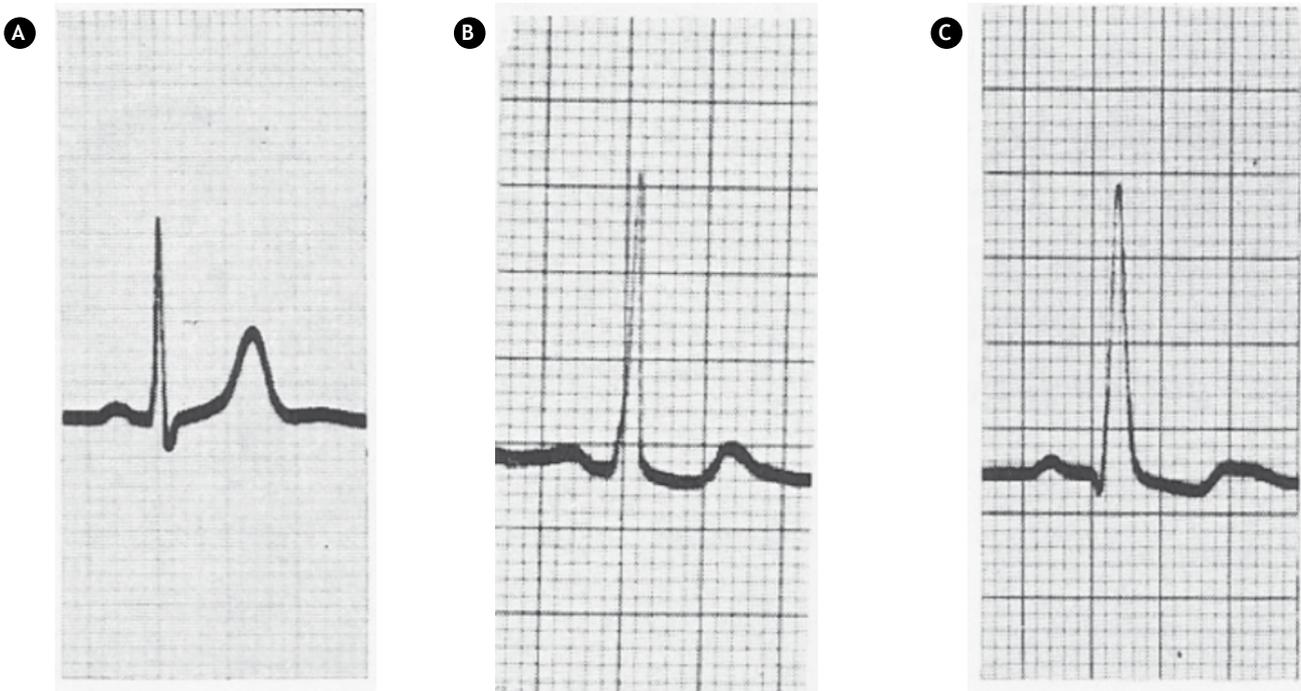


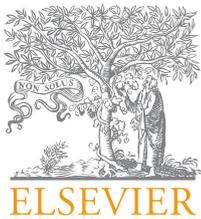
Figura 7 A) En el primer panel se aprecia morfología normal. Del inicio de la onda R al pico de la misma es el tiempo de aparición de la deflexión, y del pico de onda R al inicio de onda S es la duración de la deflexión intrinsecoide. B) El segundo panel corresponde a un sujeto con sobrecarga de volumen: observe como la aparición de la deflexión es mayor inclusive hay un empastamiento ascendente. C) El último panel corresponde a un sujeto con sobrecarga de presión: observe como la rama descendente tiene mayor duración que la ascendente.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lackland DT. Hipertrofia Ventricular izquierda y riesgos cardíacos. En: Izzo JL & Black H (editores). Compendio de Hipertensión arterial. editors USA: American Heart association; 1996. p. 221-224.
2. Katz A. Myocardial Contractility in Physiology of the Heart. New York: Raven Press; 1980. p. 161-209.
3. McNutt NS, Fawcett DW. Myocardial ultrastructure in the mammalian myocardium. New York: Langer & Bradey; 1974. p. 1-49.
4. Figueroa F, González C, Marín JA, et al. Experimentally induced Pressure and Volumen overloaded left ventricle. I. Anatomical and ultrastructural changes. Washington D.C.: International Congress of Electrocadiology; 1986.
5. Samarell A, Walsh RA. Molecular and celular Biology of the normal, hypertrophied and failing heart in Hurst's The Heart. 12th Ed. New York: McGraw-Hill; 2009. p. 123-134.
6. González C, Marín JA, Figueroa G, et al. Experimentally induced Pressure and Volumen overloaded left ventricle. II Electrophysiological findings. Washington D.C.: International Congress of Electrocadiology; 1986.
7. Nagamoto Y, Carabello BH, Hamawaki M. Translational mechanisms accelerate the rate of protein synthesis during canine pressure overloaded hypertrophy. Am J Physiol. 1999;277:h1276.
8. Mansour H, Tombe PP, Samarell A. Restoration and resting sarcomere length after uniaxial static strain is regulated by protein kinase C ϵ and focal adhesion kinase. Cir Res. 2004;94:642.
9. Marín Ja, Gonzalez C, Figueroa G, et al. Experimentally induced Pressure and Volumen overloaded in canine left ventricle. III. Electrocardiographic findings. Washington D.C.: International Congress of Electrocadiology; 1986.



Revista de
**Medicina e
Investigación**

www.elsevier.es



CARTA CIENTÍFICA

Síndrome de Heterotaxia Visceral asociado a una cardiopatía compleja cianógena de flujo pulmonar aumentado y bloqueo atrioventricular completo: reporte de caso

J. O. Osorio-Díaz*

Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini, Toluca, Méx, México

PALABRAS CLAVE

Heterotaxia;
Cardiopatía
congénita; Bloqueo
atrioventricular;
México

Resumen El síndrome de heterotaxia visceral o isomerismo visceral es el resultado de una falla en el establecimiento de la asimetría normal izquierda-derecha, durante el desarrollo embrionario. Los síndromes de heterotaxia visceral variedad asplenia y poliesplenia están presentes en el 3% de los pacientes con cardiopatía congénita, la incidencia de asplenia es de 1:20,000 nacidos vivos. Se presenta el siguiente caso de un recién nacido que fue valorado desde el periodo prenatal en el último trimestre de la gestación, el cual presentó un síndrome de isomerismo izquierdo sin interrupción del segmento hepático de vena cava inferior, con atrio único y 2 ventrículos, canal atrioventricular completo, sin atresia pulmonar y entrecruzamiento de ramas pulmonares, asociado a un bloqueo atrioventricular (AV) congénito, el cual representó un reto de abordaje diagnóstico y sobre todo terapéutico por la asociación de cardiopatía cianógena compleja de flujo pulmonar aumentado y bloqueo AV completo congénito.

KEYWORDS

Heterotaxy;
Congenital heart
disease;
Atrioventricular
block; Mexico

Visceral heterotaxy syndrome associated with complex cyanotic heart disease increased pulmonary flow and complete atrioventricular block: case report

Abstract Visceral heterotaxy syndrome or Visceral Isomerism is the result of a failure in the establishment of left-right asymmetry normally during embryonic development. Visceral heterotaxy syndromes of asplenia and polysplenia variety are present in 3% of patients with congenital heart disease, the incidence of asplenia is 1:20.000 live births. We present the following case of a newborn who was assessed from the prenatal period in the last trimester of pregnancy, which presented a syndrome of left isomerism without interruption of hepatic segment of inferior vena cava, with single atrium and two ventricles, channel complete atrioventricular with pulmonary atresia and pulmonary branches intersecting associated with atrioventricular block (AV) congenital, which represented a challenge for diagnostic approach and therapeutic especially for complex cyanotic CHD association of increased pulmonary blood flow and congenital complete AV block.

* Autor para correspondencia: jodolphin79@hotmail.com (J. O. Osorio-Díaz).

Introducción

La heterotaxia visceral es el resultado de una falla en el establecimiento de la asimetría normal izquierda-derecha durante el desarrollo embrionario. Representa el 30% de los niños con malposición cardíaca, y el 45% de mortalidad atribuida a esta patología. Se ha estimado que de 4 a 10 niños nacidos vivos por 1,000 tienen una malformación cardíaca, 40% de los cuales son diagnosticados en el primer año de vida. Los síndromes de heterotaxia visceral variedad asplenia y poliesplenia están presentes en el 3% de los pacientes con cardiopatía congénita, la incidencia de asplenia es de 1:20,000 nacidos vivos¹⁻⁵.

Presentación del caso

Se presenta el caso clínico de una recién nacida femenina, producto de la gesta 1 de madre de 20 años de edad aparentemente sana, de embarazo normoevolutivo, con control prenatal irregular desde el 4° mes de gestación, con 4 consultas en total, se niegan amenazas de aborto y de parto pretérmino, se realizaron 3 ultrasonidos (US) obstétricos, reportando en medio privado una probable anomalía de Ebsstein. Acude a valoración por Medicina Materno-fetal y Cardiopediatría de nuestro Instituto, diagnosticando un canal AV con cabalgamiento aórtico del 50%, sin lograr observar vaso pulmonar. Se obtiene de término vía abdominal, con un peso al nacer de 2,498 g, talla 45 cm, Apgar 8-9, perímetro cefálico 34 cm, perímetro torácico 31 cm, perímetro abdominal 28 cm, frecuencia cardíaca 99x', frecuencia respiratoria 35x', saturación 98%. Se mantuvo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, presentó bradicardia a partir del 2° día de vida, desaturación a partir del 3° día de vida entre 80% y 85%, por lo cual se dejó con oxígeno a flujo indirecto inicialmente y posteriormente, al 4° día de vida se decide su intubación orotraqueal. Fue valorado por Cardiopediatría al primer día de vida, estableciendo los siguientes hallazgos ecocardiográficos: *situs* ambiguo, yuxtaposición aorto-cava a la izquierda, levocardia, retornos venosos sistémicos y pulmonares normales, cavidad atrial única, con

escaso remanente superior del septum interatrial, válvula atrioventricular única, con insuficiencia leve de su porción izquierda, con inserciones en la pared libre de ambos ventrículos, con un diámetro de 15 mm, defecto septal inter-ventricular en su porción de entrada, con cabalgamiento aórtico mayor del 50%, desplazamiento anterior y a la derecha del septum infundibular, anillo aórtico de 5 mm (Z -3), anillo pulmonar de 10 mm (Z +4), tronco de la arteria pulmonar 10 mm (Z +4), se observa entrecruzamiento de ramas pulmonares, rama derecha 4 mm (Z +1), rama izquierda 4.5 mm (Z +2), arco aórtico izquierdo sin obstrucción. Se estableció diagnóstico de heterotaxia visceral variedad poliesplenia (fig. 1). El paciente requería para su corrección una cirugía de tipo univentricular tipo *Damus Kaye Stensen* modificada, la cual consiste en garantizar el flujo sistémico al seccionar el tronco pulmonar y anastomosarlo a la porción ascendente de la aorta, colocar una fístula sistémico pulmonar tipo Blalock Taussig modificado, y colocar un marcapaso definitivo, todo ello, conlleva una alta mortalidad operatoria, es por esto que requería atención en 3° nivel.

Se mantuvo con manejo a base de furosemida, espironolactona y captopril, se agregó dobutamina, mantuvo frecuencia cardíaca entre 65-70x' a pesar de manejo, se diagnosticó un bloqueo atrioventricular completo. Se solicitó su traslado a 3° nivel de atención, sin lograr su traslado, presentando paro cardiorrespiratorio a los 13 días de vida, sin revertir a maniobras avanzadas de reanimación.

Discusión

Este tipo de síndromes representan un reto diagnóstico y terapéutico para un Servicio de Medicina Materno Fetal, así como para el servicio de Cardiología Pediátrica y de Cirugía Cardiovascular, ya que se requiere de toda una infraestructura desde el punto de vista cardiovascular para ofrecer de manera oportuna el tratamiento quirúrgico, hemodinámico y electrofisiológico adecuado para este tipo de pacientes con el fin de ofrecer una mejor sobrevida.

Nuestro caso tiene la particularidad de que no presentó interrupción del segmento hepático de vena cava inferior,

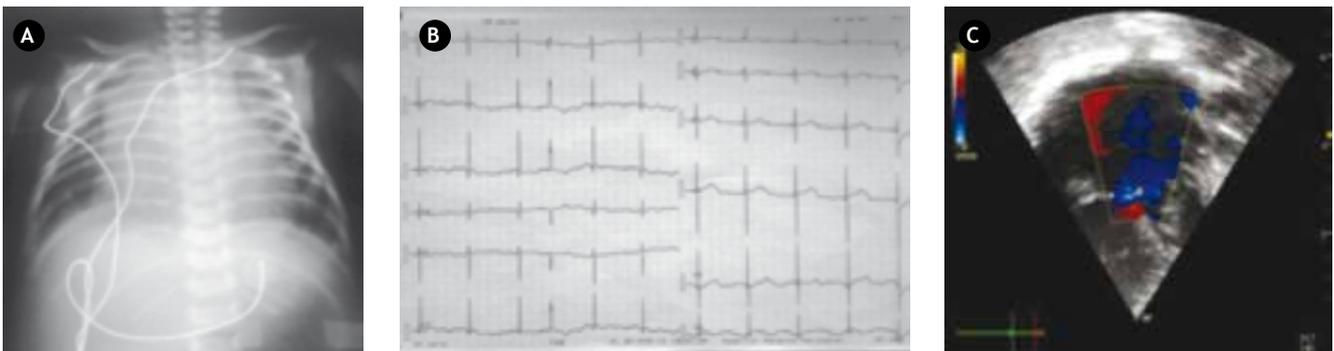


Figura 1 A) Radiografía de tórax muestra *situs* ambiguo, hígado central, cardiomegalia grado IV, flujo pulmonar aumentado. B) Electrocardiograma muestra bloqueo AV completo, con una frecuencia ventricular de 65x' y una frecuencia atrial de 115x', eje P +150°, eje QRS +130°, ondas R puras en V1 y V6, patrón RS de V2 a V5. C) Eje apical 4 cámaras en el que se observa una cavidad atrial única, con válvula atrioventricular única, 2 ventrículos con un defecto septal interventricular amplio, con Doppler color se observa doble jet regurgitante de la válvula AV única.

hallazgo característico (95%) en este tipo de síndromes de isomerismo izquierdo, más no determinante para clasificar este tipo de cuadros sindrómicos, sin embargo, se requeriría de un estudio angiográfico para demostrar este hallazgo, por otro lado, si se relacionó en el periodo neonatal con la presentación de un bloqueo atrioventricular congénito que fue determinante para el cuadro de defunción del paciente. Por tratarse de una cardiopatía de flujo pulmonar aumentado, requirió de manejo con diuréticos de asa e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Se intentó su traslado a 3er nivel de atención ya que el paciente requería para su corrección una cirugía de tipo univentricular tipo Damus Kaye Stensen modificada la cual consiste en garantizar el flujo sistémico al seccionar el tronco pulmonar y anastomosarlo a la porción ascendente de la aorta, colocar una fístula sistémico pulmonar tipo Blalock Taussig modificado, y finalmente colocar un marca-paso definitivo, todo ello conlleva una alta mortalidad operatoria, dado que no contamos con este tipo de servicio e infraestructura en nuestro hospital, se intentó su traslado.

Conclusión

Los síndromes de heterotaxia visceral son enfermedades raras pero diagnosticables en el periodo neonatal como este caso, que requieren de una atención de alta especialidad por parte del personal que asume la responsabilidad de atender estos casos, así como de una infraestructura adecuada desde el punto de vista cardiovascular que pueda resolver de manera oportuna y con éxito en la sobrevida y morbilidad de estos pacientes tan complejos.

Asimismo, se debe insistir que la detección prenatal de este tipo de casos es fundamental que se realice en las primeras 18 a 22 semanas de gestación con el fin de establecer las estrategias terapéuticas necesarias para decidir

continuar con la gestación o sugerir la terminación de la misma en base a un comité de ética que oriente a los padres exponiendo el tipo de complejo sindrómico y el pronóstico de sobrevida del paciente.

Financiamiento

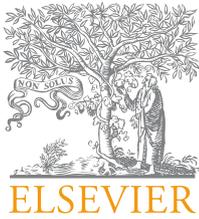
No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Benson W. Genetics of Congenital Heart Disease: A Point in the Revolution. *Cardiology Clinics*. 2002;20:3.
2. Jacobs P, Jeffrey H, Anderson R, et al. The nomenclature, definition and classification of cardiac structures in the setting of heterotaxy. *Cardiol Young*. 2007;17(Suppl 2):1-28.
3. Donald FC. *Nadas Cardiología Pediátrica*. 1ª ed. Madrid: Ed. Mosby. 593-612.
4. Vizcaíno-Alarcon A, Moran-Barroso F, Romo-Vázquez JC. Prevalencia de las Alteraciones cardíacas en pacientes con diagnóstico de Heterotaxia Visceral en el Hospital infantil de México 2002-2008. México, D.F.: Libro de Tesis, Biblioteca Hospital Infantil de México; 2009.
5. Vizcaíno-Alarcón A, Erdmenger-Orellana J, Martínez-Ramírez VN. Descripción a la Ecocardiografía Bidimensional de los Hallazgos Anatómicos presentes en los pacientes con Heterotaxia Visceral. Experiencia en 288 pacientes. 2001. México, D.F. Hospital Infantil de México. México, D.F.: Hospital Infantil de México, Libro de Tesis, Biblioteca del Hospital Infantil de México; 2001.



Revista de
**Medicina e
Investigación**

www.elsevier.es



CARTA CIENTÍFICA

Cáncer renal y embarazo, una decisión terapéutica difícil

J. R. Pérez*

Servicio de Urología, Hospital General Regional No. 220 "Gral. Jose Vicente Villada", IMSS, Toluca, Méx, México

PALABRAS CLAVE

Cáncer; Riñón;
Embarazo; México

Resumen Mujer de 24 años con 16 semanas de embarazo que fue hospitalizada por tener dolor lumbar izquierdo y fiebre de 38°C, por estudios de laboratorio se encontró con Hb de 10.8, azoados normales y el examen de orina con microhematuria e infección, por ultrasonido renal se encontró un tumor en el riñón izquierdo. Con un segundo ultrasonido se le clasifica como componente quístico tipo Bosniak III. Tele de tórax normal y la TAC de abdomen sin medio de contraste y exposición a 1.5 rads para corroborar el diagnóstico, y se procedió a realizarle extirpación del tumor bajo anestesia general, sin complicaciones tanto en la madre como en el feto; el reporte histopatológico de la pieza extirpada demostró un carcinoma de células claras estratificado como etapa clínica T1N0M0. La paciente concluyó su embarazo sin complicaciones.

KEYWORDS

Cancer; Kidney;
Pregnancy; Mexico

Kidney cancer and pregnancy, a tough therapeutic decision

Abstract Women aged 24 to 16 weeks of pregnancy who was hospitalized for having left lumbar pain and fever of 38°C, for laboratory studies met Hb of 10.8, and nitrogenous normal urinalysis with microscopic hematuria and infection, renal ultrasound found a tumor in the left kidney. With a second ultrasound is classified as Bosniak III cystic component type. normal chest radiograph and CT of the abdomen without contrast and exposure to 1.5 rads to corroborate the diagnosis and proceeded to remove the tumor Give you general anesthesia without complications for both mother and fetus and the histopathologic of excised lapieza demonstrated a clear cell carcinoma stratified as clinical stage T1N0M0. The patient concluded her uncomplicated pregnancy.

* Autor para correspondencia: perezmendozajesusricardo@yahoo.com.mx (J. R. Pérez).

Introducción

El cáncer es la segunda causa principal de muerte en mujeres durante la edad reproductiva. Los tumores urológicos se presentan con una incidencia de 1 por cada 1,000 embarazos. Los cánceres urológicos son infrecuentes durante el embarazo, por tanto, el diagnóstico y tratamiento son difíciles¹. El carcinoma de células renales es el tumor más habitual en el embarazo. Las pruebas realizadas durante el embarazo pueden poner al descubierto tumores incidentales, pero los síntomas del embarazo pueden confundir y retrasar el diagnóstico de cáncer. Los síntomas de los tumores urológicos como dolor, hematuria e hipertensión, pueden confundirse con otras afecciones más frecuentes como infección urinaria, pielonefritis, amenaza de aborto o preeclampsia^{1,2}. Estos síntomas justifican una completa evaluación urológica.

La evaluación de los tumores urológicos se basa en las pruebas radiográficas. En la mujer gestante, se debe tener en cuenta el riesgo para la madre y para el feto cuando se plantean pruebas diagnósticas. No hay una dosis de radiación que haya demostrado ser segura cuando el feto es expuesto a ella³. Un artículo de revisión de Loughlin describió un riesgo relativo de leucemia de 1.6 y de tumores de órganos sólidos de 3.2, en fetos expuestos en una dosis de radiación de entre 1, 6 y 40 mGy antes del parto⁴. Debe evitarse la exposición a la radiación a menos que el estudio tenga un gran impacto sobre la asistencia a la madre, y que la información sea importante y no se pueda obtener de ninguna otra forma; con la tecnología moderna se suele poder llegar a un diagnóstico exacto con ecografía y en algunos casos con resonancia magnética (RM).

Después de sentado el diagnóstico, el tipo de tumor y la edad gestacional determinan las opciones terapéuticas y la cronología del tratamiento. La cronología del tratamiento se debe comentar con la paciente, incluyendo el riesgo del tratamiento inmediato para la salud del feto y los riesgos para la madre si se retrasa el tratamiento. Este aspecto tiene importancia por ser un enfoque bioético que incluye a la madre, al feto y al personal de salud tratante del caso.

El objetivo del artículo es presentar el caso de una mujer con embarazo en el inicio del segundo trimestre de la gestación más cáncer renal, el diagnóstico y tratamiento realizado, así como aspectos bioéticos en la toma de decisiones.

Presentación del caso

Femenino de 24 años de edad, empleada, secundigesta con embarazo normoevolutivo de 16 semanas de gestación con control prenatal, ingresa al Servicio de Urgencias por dolor lumbar izquierdo, síntomas irritativos urinarios bajos y fiebre de 38°C. Se concluye cuadro de pielonefritis aguda izquierda, iniciando manejo médico con antibióticos, sus estudios iniciales revelan hemoglobina 10.8 g/dL, azoados normales, examen general de orina (EGO) positivo para infección y microhematuria con más de 50 eritrocitos por campo, ultrasonido (US) renal inicial con reporte de tumor renal izquierdo. Es enviada al Servicio de Urología donde se inicia protocolo de estudio realizando nuevo US renal, el cual reporta lesión sólida dependiente de riñón izquierdo, irregular con componente quístico que se clasifica como Bosniak III. Tele de tórax normal y se realizan 3 cortes de tomografía axial computada (TAC) abdominal sin medio de contraste, con exposición a radiación del producto de 1.5 rads aproximadamente (figs. 1-5). Estudios de laboratorio reportan hemoglobina de 10.6 g/dL, azoados normales, calcio sérico normal, EGO con eritrocituria. Se somete a comité de bioética, y se plantean las alternativas de tratamiento, decidiendo someter a la paciente a nefrectomía radical izquierda, por abordaje abdominal y bajo anestesia general balanceada con sangrado aproximado de 250 cc. La evaluación fetal en el postoperatorio no demostró cambios en la frecuencia cardíaca fetal, y no existió evidencia de actividad uterina, el US fetal sin alteraciones. La evolución postoperatoria de la paciente fue favorable con reporte histopatológico de carcinoma de células claras, estadiado como etapa clínica T1N0M0. La paciente cursó con embarazo normoevolutivo. Urológicamente con vigilancia, con hemoglobina de control de 13 g y sin complicaciones. A las 38



Figura 1 Ultrasonido renal con lesión sólida.



Figura 2 Ultrasonido renal Doppler con lesión quística.



Figura 3 Feto con desarrollo gestacional normal.

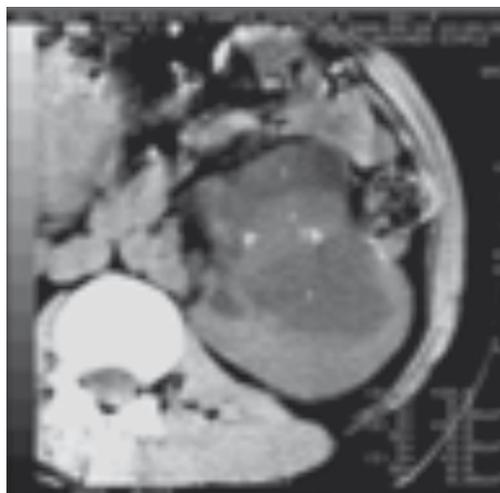


Figura 4 Tomografía renal con tumor sólido.

semanas de gestación se obtiene por cesárea producto único vivo con embarazo de término sexo masculino, sin alteraciones. La paciente sin complicaciones en el puerperio poscesárea.

Discusión

Los tumores renales en particular el carcinoma es poco frecuente, sin embargo es el tumor urológico más común que puede presentarse en el embarazo. Los síntomas iniciales más comunes son dolor, masa palpable, hematuria e hipertensión⁵. En asociación con el embarazo estos síntomas pueden retrasar el diagnóstico y ser tratados inicialmente como preeclampsia o como infección urinaria, como en el caso descrito donde el diagnóstico inicial fue infección del tracto urinario superior. Afortunadamente se están identificando más tumores durante los estadios antenatales, con las mejoras de la ecografía y la asistencia prenatal.

La evaluación de dolor de costado, hematuria o masa renal debe minimizar la radiación al feto, inicialmente debe obtenerse una ecografía y si ésta no es suficiente, la RM puede identificar y diferenciar adecuadamente las lesiones quísticas de carcinoma sólido de células renales, si se cuenta con dicho recurso. Es por ello, que el uso de la TAC tiene validez y permite la identificación de tumores sólidos; el uso de la urografía excretora limitada es un apoyo diagnóstico radiológico que tiene validez limitada.

El tratamiento estándar de la mayoría de los estadios del carcinoma renal sigue siendo la nefrectomía radical. El tratamiento del cáncer durante el embarazo debe tener en cuenta la conducta biológica del tumor, la tasa de supervivencia del feto en las diferentes edades gestacionales al programar la intervención. Históricamente, los carcinomas renales se presentaban en estadios avanzados, al aumentar el hallazgo de masas renales incidentales por ecografía, las recomendaciones y el momento del tratamiento pueden variar. En el primer trimestre y a principio del segundo trimestre se recomienda la cirugía inmediatamente^{5,6}, a pesar del aumento del riesgo de mortalidad fetal, situación que fue

llevada a cabo en el caso presentado. Más tarde en el segundo trimestre y en el tercero, puede determinarse la madurez pulmonar fetal o mejorarla con corticoides antenatales antes de la extirpación del tumor.

Walker y Knight⁷ sugieren que no debe realizarse una cesárea automáticamente en el momento de la intervención con una incisión de costado o con nefrectomía laparoscópica. Muchos casos publicados describen la nefrectomía radical laparoscópica como una alternativa segura a la cirugía abierta durante el primer, segundo o tercer trimestre del embarazo^{4,7}.

El embarazo y el cáncer son los 2 únicos procesos biológicos, en los cuales es tolerado tejido antígeno por un sistema inmunitario que funciona normalmente⁵. No hay estudios que demuestren inmunodeficiencias en el embarazo que permitan la progresión del tumor y, en la mayoría de los casos la conducta del tumor no resulta alterada por el embarazo. En 2002 estudios epidemiológicos sugirieron que las influencias hormonales podían desempeñar un papel en la aparición de carcinoma de células renales^{7,8}.

La toma de decisiones terapéuticas en estos casos debe ser puntualizada por el personal de salud, que esté involucrado, con información amplia de los riesgos posibles de la madre y el feto, se sugiere la evaluación del caso por un comité de bioética y la decisión final a tomar con la madre.

Conclusiones

Durante el embarazo se pueden presentar tumores en todas las partes del tracto urológico. Afortunadamente, los cánceres urológicos son infrecuentes en el embarazo. Por desgracia, los síntomas iniciales son mal diagnosticados con frecuencia por la confusión con síntomas del embarazo, como hipertensión, hemorragia, infecciones urinarias recurrentes e hidronefrosis del embarazo. Los análisis y la ecografía pueden descubrir tumores incidentales que deben ser tratados. La evaluación de los tumores debe incluir su estudio radiológico. El estudio elegido debe incluir el máximo de información al tiempo que se exponga al feto a cantidades

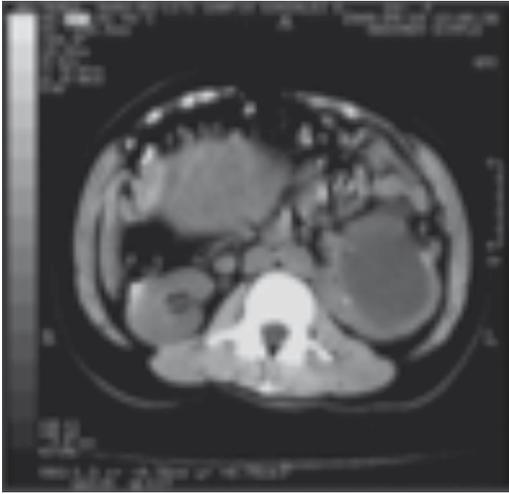


Figura 5 Tomografía renal con lesión quística.

mínimas de radiación. Un elevado índice de sospecha ayuda a evitar que estos tumores pasen desapercibidos. En algunos casos la decisión terapéutica puede ser difícil, y es importante considerar los aspectos bioéticos en torno al caso con información precisa a la madre.

Financiamiento

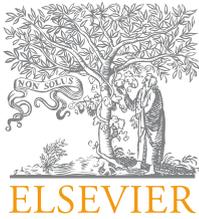
No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hendry WF. Management of urological tumor in pregnancy. *Br J Urol.* 1997;80(suppl 1):24-28.
2. Loughlin KR. The management of Urological Malignancies during pregnancy. *Br J Urol.* 1995;76:639-644.
3. Walker JL, Knigh EL. Renal cell carcinoma in pregnancy. *Cancer.* 1986;58(10):2343-2347.
4. O'Connor JP, Billani CS, Taylor J, et al. Laparoscopic Nephrectomy for renal cell carcinoma during pregnancy. *J Endourol.* 2004;18(9):871-874.
5. Gladman MA, MacDonald D, Webster JJ. Renal Cell Carcinoma in Preganancy. *J R Soc Med.* 2002;95(4):199-201.
6. Fynn J, Venyu Ak. Renal Cell Carcinoma Presenting as Hypertension in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2004;24(7):821-822.
7. Sainsbury Dc, Dorking TJ, McPhail S, et al. Laparoscopic Radical Nephrectomy in first trimester pregnancy. *Urology.* 2004;64(6):1231.
8. Lambe M, Lindblad P, Wu J, et al. Pregnancy and risk of renal cell cancer, a population based study in Sweden. *Br J Cancer.* 2002;86(9):1425-1429.



Revista de
*Medicina e
Investigación*

www.elsevier.es



ARTE DE LA SALUD

Cara a cara

Face to face

J. F. Osorio-Ocampo*

Catedrático Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Méx, México

La pintura también ha plasmado escenas de dolientes, de enseñanzas médicas y de galenos abnegados en el arte de curar, y la escultura ha inmortalizado a los protagonistas, célebres o desconocidos. Hermoso panorama de la profesión médica tradicional. Esta hermosa pintura *The doctor* (1891), de Sir Luke Fildes (fig. 1). Nótese al médico en primer plano contemplando a su paciente, intrigado, tratando de escudriñar la fisiopatología para lograr emprender una terapéutica efectiva. Vemos también a la niña enferma, posiblemente víctima de alguna de las terribles enfermedades febriles infecciosas incurables en la era preantibiótica, pálida, débil, dormida. En el fondo vemos a la consternada madre, preocupada, esperando lo peor. Es también notable la expresión del padre, quién no puede contener su preocupación ante la enfermedad de su hija, pero que tiene que mantener la calma para dar consuelo a la afligida madre.

Las actividades relacionadas con la Medicina han sido recogidas a lo largo de la historia por la literatura y por las bellas artes. La narrativa, la poesía y la dramaturgia no han ignorado los sucesos que se relacionan con la salud. Literatura y Medicina es un frecuente binomio. En las obras literarias se incluyen tanto las de ficción como las de no ficción, que tratan de hechos reales. En el primer caso tenemos novelas, relatos, obras de teatro y poemas. En el segundo memorias, diarios, biografías y ensayos, incluyéndose aquí



Figura 1 *The doctor* (1891).

estudios históricos y artísticos, así como libros de divulgación y textos académicos médicos. Podemos recordar novelas como *La peste* (1947), de Albert Camus; *El amor en los tiempos del cólera* (1985), de Gabriel García Márquez; *The Physician* (1986), de Noah Gordon, entre otros.

* Autor para correspondencia: jorgeosorio3@gmail.com (J. F. Osorio Ocampo).

El pasado 22 de mayo se cumplió el sesquicentenario del nacimiento de Arthur Ignatius Conan Doyle, novelista médico inglés, creador de Sherlock Holmes, personaje ficticio creado en 1887, que se destaca por su inteligencia, su hábil uso de la observación y el razonamiento deductivo para resolver casos difíciles.

Precisamente dentro de su preparación como médico Conan Doyle, se debió al impacto que representó su profesor Joseph Bell, todo un ejemplo de capacidad de observación y deducción aplicada al diagnóstico clínico.

Esta pintura representa más que el rito de la relación médico-paciente, donde se involucran más que los 5 sentidos. Después de 35 años de haber egresado de la licenciatura de médico cirujano, con el devenir de mis vicisitudes, pienso como algunos colegas que la medicina moderna está en peligro de perder una herramienta poderosa y antigua: *el contacto humano*. Nuestro extraño y nuevo mundo en el que los pacientes se han convertido en simples datos, llama a regresar al examen médico tradicional cara a cara. La medicina tiene como sentido el alivio del sufrimiento humano. La dimensión de la tarea médica transcurre en planos simultáneos y complejos, y nos enfrenta cotidianamente con semejantes en los momentos difíciles de la enfermedad, pérdidas y duelos. A partir de esta dimensión compleja surgen ineludiblemente 2 cuestiones:

En primera instancia, preguntarnos en qué medida estamos entrenados humana y técnicamente, para construir una

relación médico-paciente que permita escuchar la verdadera historia del problema que se nos plantea y colaborar en su resolución con la mirada más amplia posible.

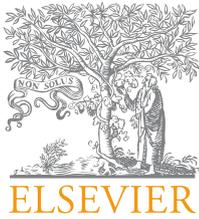
La segunda pregunta, más íntima, es en qué medida podemos manejar la turbulencia emocional que provoca el contacto cotidiano con el sufrimiento, afrontando además el riesgo permanente de adoptar decisiones que pueden ayudar pero también dañar.

El fenómeno del *burn-out*, una grave consecuencia de una mala elaboración de los conflictos y la insatisfacción en la práctica profesional, puede presentarse incluso en las etapas de la formación médica.

En Lancet (2011) aparece una opinión de Arthur Kleinman, “el currículo médico de posgrado debe ser enriquecido con atención a las humanidades: antropología, historia, literatura, artes, cine, biografía, novela, todo lo que contribuya a mejorar la sensibilidad humana hacia la clínica. También la música, los museos de arte y la psicoterapia humanística”.

Como muy bien expresa Kleinman, no deberíamos pretender utilizar las humanidades para que los médicos sean humanistas, eticistas, sociólogos o antropólogos, “sino para cultivar y desarrollar una sensibilidad receptiva más rica y profunda: crítica, estéticamente alerta y moralmente responsable”.

Nos gustaría mucho saber tu opinión.



Revista de
*Medicina e
Investigación*

www.elsevier.es



ESPACIO ACADÉMICO ESTUDIANTIL

Estudiantes de Medicina de la Facultad de Medicina de la UAMex, Pro Investigación A.C.

Medical Students for Research C.A.

G. Conzuelo-Rodríguez* y C. Lucio-García

Estudiantes de Medicina Pro Investigación A.C., Toluca, Méx, México

Antecedentes históricos

Estudiantes de Medicina Pro Investigación A.C. fue fundada en el año de 1996 por la inquietud de los estudiantes de medicina por llevar una actividad extra académica, que contribuyera a una mejor formación de los mismos, como profesionales de la salud y que de la misma manera pudiera contribuir a la sociedad con proyectos de razón social.

Originalmente, la asociación se une a la Federación Latinoamericana de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina (FELSOCEM), con el fin de dar a los estudiantes un espectro continental para expresar sus ideas en un foro abierto, así como presentar sus proyectos y avances en el ámbito de la investigación; de la misma manera seguir contribuyendo a la sociedad a través de nuevos proyectos de vinculación, servicio e investigación. Una vez con el ya existente SEMPI, para entonces aún no éramos una Asociación Civil consolidada, surge otro grupo de estudiantes de la Facultad que por una invitación llegan a la Federación Internacional de Asociaciones de Estudiantes de Medicina en México (IFMSA-México A.C.), que tenía escasos años de consolidada en México, dicho grupo de estudiantes fue llamado Comité de Estudiantes de Asociación Médica de Toluca (CEAMT). Ambas asociaciones trabajaron por su cuenta y con proyectos propios de las federaciones a las que se

encontraban unidos. CEAMT logró entre otras, traer al primer estudiante de intercambio clínico IFMSA en el año de 2005, abrir los 6 comités permanentes oficiales de la IFMSA en nuestra asociación y cumplir con los proyectos transnacionales más importantes de "la fede". Por otro lado, SEMPI consagraba el proyecto "CUMIS" y realizaba una labor científica dentro de la FELSOCEM, involucrando a sus integrantes en distintos comités de esta federación. No obstante, los esfuerzos independientes diluían entre sí la fuerza de estas asociaciones y era momento de unir esfuerzos.

Finalmente, y tras la necesidad de ambas asociaciones de trascender más allá del ámbito local surge la idea de una fusión entre ambas, originalmente CEAMT se une a EMPI para poder consolidarse dentro de IFMSA-México a través de la realización de una Asamblea Nacional, la IX Asamblea Nacional de la IFMSA-México, por este motivo y tras la fusión de un entonces mejor consolidado EMPI se decide dejar a Estudiantes de Medicina Pro Investigación como el nombre oficial de la asociación resultante, quedando atrás el nombre de CEAMT. Más tarde y marcando uno de los grandes pasos de nuestra Asociación durante la gestión 2005-2006, la Sociedad de Estudiantes de Medicina Pro Investigación se convierte en una Asociación Civil, dando como resultado el actual nombre de EMPIA.C. Como dato anecdótico la palabra Sociedad (dada con motivo de pertenencia a FELSOCEM,

* Autor para correspondencia: gabriel.conzuelo@gmail.com (G. Conzuelo-Rodríguez).

donde todas son “Sociedades”) desaparece del nombre por la mejor fonética de la palabra “EMPIA.C.”, al decirlo todo junto contra la que tendría “SEMPIA.C.”, este acto dio un carácter de formalidad que respaldó a la asociación para lo que vendría.

El año de 2007 marca la consolidación de EMPIA.C. como parte de la IFMSA-México tras la realización de la IX Asamblea Nacional, y la condecoración de ser mejor comité local durante este periodo. Los intercambios aumentaron casi exponencialmente llegando a recibir hasta 15 estudiantes en el periodo 2007-2008. Se abrieron 2 comités auxiliares para dar el total de 8, que actualmente maneja la IFMSA-México A.C. Se mantuvo la participación de estudiantes que eran promovidos al CS y equipo de ON's de la IFMSA (1 VPI y 2 ON's a la fecha). Mientras tanto en la FELSOCM, los proyectos de “CUMIS” y “CIMEL” seguían denotándonos a nivel internacional, además de ser una de las pocas asociaciones mexicanas involucradas en la FELSOCM.

Tal vez sea por esto que representantes de nuestra Asociación han logrado cargos como Director de la División de Proyectos de IFMSA-México (1), Miembro del *Project Proposal Review Committee* en IFMSA Internacional (1), Secretario y Consejeros de Zona (4), e incluso en el año 2009 ser elegidos como el Consejo Ejecutivo (Presidente, Secretario Ejecutivo y Tesorero).

En enero de 2008 se realiza la I Pasantía de Cirugía y Principios de Laparoscopia, evento que hasta la fecha se realiza con éxito año con año. Se organizó el primer Certamen de Presentación de Casos Clínicos en mayo de 2008, se realizan eventos de acción social para niños y ancianos. SCOME comienza con “*Farma Friends*” y “*Café Clínico*” en 2007, ahora en un proyecto nacional. SCOPH lanza la Campaña de Donación de Sangre en 2009 a nivel estatal, con un éxito rotundo, ahora es Proyecto Nacional de IFMSA-México y primer lugar en la III Feria de Proyectos de la XVI Asamblea Nacional Torreón, Coahuila. SCOMP logra el lanzamiento de la página web en 2010.

En este mismo año, se consolidan las Campañas de Estudiantes en Pro de la Salud (CEProS), realizándose hasta el momento 4 versiones de las mismas; y *MedChallenger* (2010) en el marco de las actividades del II Congreso Internacional de Inmunología y Enfermedades Autoinmunes. Asimismo, EMPIA.C fue galardonado nuevamente con el premio al Mejor Comité Local en la XVII Asamblea Nacional Puebla, Puebla, en la que se logró ser sede de la XX Asamblea Nacional a realizarse en febrero de 2013.

Al día de hoy, con poco más de 100 miembros activos que siguen y trabajan en todas las campañas, seguimos buscando ampliar nuestros horizontes, siendo sede de proyectos cada vez más ambiciosos y buscando fomentar en nuestros miembros el valor de la investigación y la publicación, que son nuestras siguientes metas en el futuro.

Nuestro logo



¿Quiénes somos?

Somos la Asociación de Estudiantes de Medicina Pro Investigación A.C. “EMPIAC” de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México, en Toluca, Estado de México.

EMPIAC es una organización no gubernamental, con un status jurídico de Asociación Civil, de carácter científico y social, no partidista y sin fines de lucro, que pertenece a la *Federación Internacional de Asociaciones de Estudiantes de Medicina en México (IFMSA México A.C.)* y a la *Federación Latinoamericana de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina (FELSOCM)*.

Desde sus inicios, EMPIA.C. se ha caracterizado por ser una Asociación preocupada por la salud y bienestar de todas las personas, y no sólo eso, sino también nos hemos preocupado por desarrollar actividades educativas, culturales y de divulgación; acciones que actualmente requieren de una gran participación por parte de la población. Tenemos la firme intención de participar activamente en la sociedad, retribuyéndole de esta manera todo lo que ha hecho por nosotros, al permitirnos trabajar con ella y para ella.

Como Asociación Civil, nos hallamos estructurados por varios comités, los cuales desarrollan actividades a nivel local, nacional e internacional:

- **SCOPH:** El Comité Permanente de Salud Pública o SCOPH -por sus siglas en Inglés- “*Standing Committee on Public Health*”, se encarga de reunir y concientizar a los estudiantes de medicina de México, para que juntos ayuden a fortalecer, fomentar y apoyar la prevención de enfermedades que afectan hoy en día a la población. Para esto llevamos a cabo proyectos para promover una conciencia social relacionada con temas de salud pública, y para lograr un estilo de vida más sano, tanto a nivel de la población en general como entre los mismos estudiantes de medicina, mediante campañas contra el abuso del alcohol, tabaco, drogas, educación sobre prevención de enfermedades crónicas, campañas de donación de sangre y de órganos, campaña antituberculosis, estilos de vida saludable, seguridad vial, la salud de la mujer, el medio ambiente y Hospital del Osito Teddy, entre otros.
- **SCORA:** El Comité Permanente de Salud Reproductiva y SIDA o SCORA -por sus siglas en

Inglés- "*Standing Committee on Reproductive Health including AIDS*", se enfoca en temas relacionados con la sexualidad en su más amplio aspecto. Principalmente trabaja en prevención de VIH-SIDA y de otras enfermedades de transmisión sexual, en la igualdad de género, violencia doméstica, menopausia y climaterio, neoplasias de los sistemas reproductivos, orientación sexual y derechos de las minorías sexuales.

- **SCOPE:** El Comité Permanente de Intercambios Profesionales, SCOPE -por sus siglas en Inglés- "*Standing Committee on Professional Exchange*", tiene como objetivo promover la cooperación y el entendimiento internacional entre los estudiantes de medicina y todos los profesionales sanitarios a través de los intercambios. El intercambio profesional ofrece una experiencia única tanto en el campo docente como en el cultural. Esto ayuda al estudiante a entender la medicina y la cultura de otros países.
- **SCORE:** El Comité Permanente de Investigación, SCORE -por sus siglas en Inglés- "*Standing Committee on Research*", dedicado a promover la investigación a nivel internacional por medio de un programa de intercambios, donde se les da a los estudiantes la oportunidad de participar en un protocolo de investigación llevado a cabo en una unidad extranjera.
- **SCONE:** El Comité Permanente de Intercambios Nacionales, SCONE -por sus siglas en Inglés- "*Standing Committee on National Exchange*", es

el Comité encargado de coordinar el intercambio nacional de estudiantes de medicina entre los comités locales que forman parte de la IFMSA-México A.C., y su objetivo es promover los intercambios de estudiantes de medicina entre las diferentes facultades de México.

- **SCOME:** El Comité Permanente de Educación Médica, SCOME -por sus siglas en Inglés- "*Standing Committee on Medical Education*", tiene por objetivo educar a la comunidad médica y la población en general, desarrolla proyectos para actualizar a los médicos y estudiantes, y centrarlos en el avance vertiginoso mundial y necesidades de nuestro país.
- **SCORP:** En el Comité Permanente de Derechos Humanos y Paz, SCORP -por sus siglas en Inglés- "*Standing Committee on Human Rights and Peace*", se busca prevenir conflictos, condena cualquier uso de violencia y se trabaja con solidaridad, tolerancia y respeto hacia los Derechos Humanos.
- **SCOMP:** El Comité Permanente de Publicaciones Médicas, SCOMP -por sus siglas en Inglés- "*Standing Committee on Medical Publications*", se encarga de la publicación de las actividades realizadas por los diferentes comités de IFMSA, así como de realizar la publicidad que se necesite para la realización de las actividades de la Federación.

*Para más información visite: <http://www.empiac.org/>

Instrucciones para los colaboradores

La *Revista de Medicina e Investigación* es el órgano oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México. Sus espacios están disponibles a los miembros de la Facultad así como a todo miembro de la comunidad médica que manifieste interés por utilizar este espacio para publicar sus trabajos, cumpliendo con las políticas editoriales que a continuación se mencionan.

El objetivo principal de la *Revista de Medicina e Investigación de UAEMex* es publicar trabajos originales del amplio campo en la investigación médica, así como proporcionar información actualizada y relevante de la carrera de Medicina y áreas afines.

La *Revista de Medicina e Investigación de UAEMex* acepta para publicación artículos originales, artículos de revisión, cartas científicas, guías clínicas, consensos, comentarios editoriales, cartas a los Editores, artículos de historia y arte de la medicina. La *Revista de Medicina e Investigación de UAEMex* se publica en 2 números al año, de manera semestral, con carácter académico que incluye resultados de investigaciones con contenidos del área de la salud.

El Comité Editorial evalúa los trabajos recibidos mediante dictamen tipo doble ciego, es decir omitiendo el nombre del autor o autores y conservándose tanto su anonimato como el del dictaminador. Todos los artículos enviados que se inscriban dentro del perfil temático de la revista serán considerados, sin que ello implique obligatoriedad de su publicación ni devolución del material enviado. Únicamente se recibirán documentos apegados a las instrucciones para autores. La dirección de la revista se reserva el derecho de realizar los cambios editoriales necesarios. Las aportaciones originales que son aceptadas por el Comité Editorial serán publicadas y pasarán a ser propiedad de la revista. Por lo tanto, queda prohibida su reproducción total o parcial, sin la autorización escrita de los Editores. Los trabajos deberán enviarse a: revista_fm@uaemex.mx

Preparación y envío de manuscritos

1. Los manuscritos deberán enviarse a través del correo electrónico a: revista_fm@uaemex.mx
2. Todo el trabajo (incluyendo página frontal, resúmenes y títulos de figuras) deberá estar escrito a 1.5 espacio, tipo de letra *arial*, en formato tamaño carta (28 x 21.5 cm) y con márgenes de 2.5 cm.

1. Página frontal

Deberá contener:

- **Título del trabajo:** se recomienda que sea breve y descriptivo.
- **Autores:** serán mencionados con un nombre de pila más un apellido, poner guión si se pone el segundo apellido.
- **Filiaciones:** serán referidas con letras (^{a, b, c}) como superíndices. Ejemplo: Camilo Fuentes^a, Pedro Rojas^b y Carlos Hernández^c

Las filiaciones se deberán poner en el orden siguiente: Unidad, Servicio, Departamento o División / Hospital / Facultad y Universidad / Ciudad, Provincia, País. No se pondrán cargos en las filiaciones de los autores.

- **Correspondencia:** Se pondrá asterisco en el autor para correspondencia. La correspondencia llevará dirección postal y correo electrónico.

2. Resúmenes estructurados (Artículos Originales)

Para los Artículos Originales se consignarán obligadamente un resumen en Español y uno en Inglés, estructurados de la siguiente manera:

Español	Inglés
Introducción	Introduction
Objetivo	Objective
Métodos y materiales	Methods and materials
Resultados	Results
Conclusiones	Conclusion
Palabras clave	Keywords

Para las Cartas científicas (casos clínicos) y Artículos de Revisión el resumen debe estar escrito en Español e Inglés estructurado como sigue:

Español	Inglés
Introducción	Introduction
Resumen	Abstract
Palabras clave	Keywords

Deberán ser escritos en forma concreta, el cual presente una síntesis adecuada del trabajo.

- No usar citas bibliográficas.
- Serán concisos (máximo 250 palabras).
- Al final de los resúmenes en español y en inglés se anotarán de 3 a 6 palabras clave.
- Los decimales se escribirán con punto (.).
- Los unidades de miles se escribirán con coma (,).

3. Formato del contenido del manuscrito

3.1 Artículo Original: máximo 30 hojas.

Constará de los siguientes apartados:

1. Introducción
2. Métodos y materiales
3. Resultados
4. Discusión
5. Conclusiones
6. Referencias
7. Títulos de tablas
8. Tablas
9. Títulos de figuras
10. Figuras

Las abreviaturas serán explicadas la primera vez que se empleen y se utilizarán a lo largo de todo el manuscrito.

3.2 Cartas científicas (casos clínicos): máximo 8 hojas.

1. Introducción
2. Presentación del caso
3. Discusión
4. Referencias
5. Títulos de tablas
6. Tablas
7. Títulos de figuras
8. Figuras

3.3 Artículos de revisión; Artículos de práctica clínico-quirúrgica: máximo 10 hojas; Artículos especiales.

Podrán llevar los apartados que el autor disponga.

4. Financiamiento, Conflicto de Intereses y Agradecimientos

Cada artículo deberá tener SIEMPRE una sección de aclaraciones al final del texto, utilizando el siguiente orden:

Financiamiento (obligatorio): si no hay se pondrá "No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo".

Conflicto de intereses (obligatorio): si no lo hay, se pondrá la siguiente frase: El/Los autor(es) declara(n) no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos (opcional).

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.

Las referencias se presentarán en formato Vancouver con límite para: Artículos Originales entre 25 y 30; en Artículos de revisión entre 25 y 35; en Artículos de práctica clínica quirúrgica entre 20 y 25; en Cartas científicas entre 20 y 15 citas bibliográficas.

<http://redalyc.uaemex.mx/pdf/690/69010101.pdf>

<http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

<http://www.icmje.org/>

5.1 Artículos:

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, Saulea 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. Tablas y figuras

• Se identificarán en forma progresiva con números arábigos de acuerdo al orden de aparición en el texto.

• Los títulos deberán ir en su parte superior (encabezado), indicando el número de la figura correspondiente (con arábigos) y señalando al final, por orden alfabético, las abreviaturas empleadas, con su definición correspondiente.

• Las figuras se deben entregar en formato TIFF, JPG, GIF, PNG, en alta resolución (300 dpi o más). No se aceptan archivos en PDF.

• Entre figuras y tablas no debe exceder de 8.

Motivos de rechazo

El incumplimiento de estas normas podrá ocasionar el rechazo del trabajo en cualquier momento del proceso editorial.